SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zeffix 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lamivudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Geelbruin van kleur, filmomhuld, capsulevormig, biconvex, afmetingen ongeveer 11 mm bij 5 mm en aan één kant gemerkt met “GX CG5”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zeffix is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met:

- gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanine-aminotransferase (ALAT) spiegels en histologische tekenen van actieve leverontsteking en/of fibrose. Starten met een lamivudinebehandeling moet alleen overwogen worden wanneer het gebruik van een alternatief antiviraal middel met een hogere genetische barrière tegen resistentie niet mogelijk of niet geschikt is (zie rubriek 5.1)

- gedecompenseerde leverziekte in combinatie met een tweede middel zonder kruisresistentie tegen lamivudine (zie rubriek 4.2)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie met Zeffix dient te worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van chronische hepatitis B.

Dosering

Volwassenen
De aanbevolen dosering voor Zeffix is 100 mg eenmaal daags.

Bij patiënten met een gedecompenseerde leverziekte moet lamivudine altijd gebruikt worden in combinatie met een tweede middel, zonder kruisresistentie tegen lamivudine, teneinde het risico op resistentie te verminderen en om snelle virale suppressie te bereiken.

Duur van de behandeling
De optimale duur van de behandeling is niet bekend.

- Bij patiënten met HBeAg-positieve chronische hepatitis B (CHB) zonder cirrose dient de behandeling te worden voortgezet ten minste 6-12 maanden nadat HBeAg-seroconversie (HBeAg en HBV-DNA-verlies met HBeAb-detectie) is bevestigd, om het risico op virologische relaps te beperken of totdat HBsAg-seroconversie of verlies van werkzaamheid is opgetreden (zie rubriek 4.4). Serum-ALAT en HBV-DNA-titers moeten na staken van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om eventuele late virale relaps te detecteren.

- Bij patiënten met HBeAg-negatieve CHB (pre-core mutant) zonder cirrose, moet de behandeling worden voortgezet ten minste totdat HBs seroconversie optreedt of totdat er verlies van werkzaamheid is vastgesteld. Bij verlengde behandeling wordt regelmatige evaluatie aangeraden om te bevestigen dat voortzetting van de gekozen behandeling juist is voor de patiënt.

- Bij patiënten met gedecompenseerde leveraandoeningen of cirrose en bij patiënten met een getransplanteerde lever wordt staken van de behandeling niet aangeraden (zie rubriek 5.1).

Indien lamivudine wordt gestaakt dienen de patiënten periodiek te worden gecontroleerd op tekenen van recidiverende hepatitis (zie rubriek 4.4).

Klinische resistentie
Bij patiënten met of HBeAg-positieve of HBeAg-negatieve CHB kan de ontwikkeling van een YMDD- (tyrosine-methionine-aspartaat-aspartaat) mutant-HBV resulteren in een verminderde therapeutische respons op lamivudine, aangegeven door een stijging van de HBV-DNA- en ALAT-waarden ten opzichte van eerder in de behandeling. Teneinde het risico op resistentie bij patiënten die lamivudine monotherapie ontvangen te verminderen, moet een verandering naar of toevoeging van een alternatief middel, zonder kruisresistentie tegen lamivudine, gebaseerd op therapeutische richtlijnen, overwogen worden als serum-HBV-DNA aantoonbaar blijft op of na 24 weken behandeling (zie rubriek 5.1).

Bijzondere patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie
De serumconcentraties (AUC) van lamivudine zijn verhoogd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie door een verminderde renale klaring. De dosering moet daarom worden verlaagd bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min. Wanneer doses van minder dan 100 mg zijn vereist, dient Zeffix drank te worden gebruikt (zie Tabel 1 hieronder).

Tabel 1: Dosering Zeffix bij patiënten met verminderde renale klaring

Creatinineklaring ml/min	Eerste dosis Zeffix drank*	Onderhoudsdosering 1x daags
30 tot < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 tot < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 tot < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zeffix drank die 5 mg/ml lamivudine bevat

Gegevens van patiënten die intermitterende hemodialyse ondergaan (minder dan of gelijk aan 4 uur dialyse 2-3 maal per week) duiden erop dat na de initiële verlaging van de dosering lamivudine om te corrigeren voor de creatinineklaring van de patiënt, er geen verdere doseringsaanpassingen nodig zijn tijdens de dialyse.

Verminderde leverfunctie
Gegevens verkregen van patiënten met een verminderde leverfunctie, waaronder patiënten met een terminale leverziekte die wachten op een transplantatie, laten zien dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant wordt beïnvloed door het disfunctioneren van de lever. Op grond van deze gegevens is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde leverfunctie, tenzij deze gepaard gaat met een verminderde nierfunctie.

Hiv-co-infectie
Voor de behandeling van patiënten die ook zijn geïnfecteerd met het hiv-virus en al worden behandeld of zullen worden behandeld met een antiretrovirale combinatietherapie die lamivudine bevat, dient de dosering van lamivudine die wordt voorgeschreven voor hiv-infecties (meestal 150 mg 2x daags in combinatie met andere antiretrovirale therapieën) te worden gebruikt.

Ouderen
Bij oudere patiënten heeft de normale veroudering met een daarmee gepaard gaande afname van de nierfunctie geen klinisch significant effect op de blootstelling aan lamivudine, behalve bij patiënten met een creatinineklaring van <50 ml/min.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Zeffix bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.4 en 5.1 maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
Zeffix kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exacerbaties van hepatitis

Exacerbaties tijdens de behandeling
Spontane exacerbaties bij chronische hepatitis B komen relatief vaak voor en worden gekenmerkt door een voorbijgaande toename van het serum-ALAT. Na het starten van de antivirale therapie kan serum-ALAT bij bepaalde patiënten stijgen terwijl de serum-HBV-DNA-spiegels afnemen. Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gingen deze toenamen van serum-ALAT in het algemeen niet vergezeld van een toename van de bilirubineconcentraties in het serum of van verschijnselen van hepatische decompensatie.

Virale HBV-subpopulaties met een verminderde gevoeligheid voor lamivudine (YMDD-mutant van HBV) zijn geïdentificeerd na langdurige therapie. Bij sommige patiënten kan de ontwikkeling van de YMDD-mutant van HBV leiden tot verergering van hepatitis wat voornamelijk wordt gedetecteerd door een verhoogd serum-ALAT en het opnieuw verschijnen van HBV-DNA (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die de YMDD-mutant van HBV hebben, moet een verandering naar of toevoeging van een alternatief middel, zonder kruisresistentie tegen lamivudine, gebaseerd op therapeutische

richtlijnen, overwogen worden (zie rubriek 5.1).

Exacerbaties na stopzetting van de behandeling
Acute exacerbatie van hepatitis is waargenomen bij patiënten die gestopt zijn met hun hepatitis B-therapie; dit wordt doorgaans ontdekt door stijging van het serum-ALAT en het opnieuw verschijnen van HBV-DNA. In gecontroleerde fase III-onderzoeken waarbij in de follow-up geen actieve behandeling plaatsvond, was de incidentie van ALAT-stijgingen (meer dan drie keer de uitgangswaarde) na de behandeling hoger bij de patiënten behandeld met lamivudine (21%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (8%). Het aantal patiënten dat na de behandeling deze stijgingen had in combinatie met bilirubinestijgingen was echter laag en vergelijkbaar in beide behandelarmen (zie tabel 3 in rubriek 5.1). Bij de patiënten die met lamivudine waren behandeld, vond het merendeel van de ALAT-stijgingen plaats tussen 8 en 12 weken na de behandeling. De meeste gebeurtenissen waren spontaan reversibel, er zijn echter enkele gevallen met fatale afloop waargenomen. Indien de behandeling met Zeffix wordt gestaakt, dienen patiënten periodiek zowel klinisch als door middel van serum-leverfunctietesten (ALAT en bilirubinespiegels) te worden gecontroleerd gedurende ten minste 4 maanden, en daarna op klinische indicatie.

Exacerbaties bij patiënten met gedecompenseerde cirrose
Patiënten die een transplantatie ondergaan of een gedecompenseerde cirrose hebben, lopen een groter risico op actieve virusreplicatie. Ten gevolge van een marginale leverfunctie bij deze patiënten kan reactivatie van de hepatitis na het staken van de behandeling met lamivudine of bij het verlies van de werkzaamheid tijdens de behandeling, ernstige en zelfs fatale decompensatie veroorzaken. Deze patiënten moeten worden gecontroleerd op klinische, virologische en serologische parameters die worden geassocieerd met hepatitis B, lever- en nierfunctie, de antivirale respons gedurende de behandeling (ten minste iedere maand) en, als de behandeling om welke reden dan ook wordt gestaakt, gedurende ten minste 6 maanden na het staken van de behandeling. Laboratoriumparameters die moeten worden gecontroleerd zijn (minimaal) serum-ALAT, bilirubine, albumine, stikstofureum in het bloed, creatinine en virologische status: HBV-antigeen/antilichaam, en, waar mogelijk, serum HBV-DNA-concentraties. Patiënten die verschijnselen van leverinsufficiëntie vertonen gedurende of na de behandeling moeten, indien nodig, vaker worden gecontroleerd.

Er zijn onvoldoende gegevens over de voordelen van het opnieuw starten met een lamivudinebehandeling bij patiënten bij wie er aanwijzingen zijn dat er zich een recidiverende hepatitis na de behandeling ontwikkelt.

Mitochondriale disfunctie

Voor nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in min of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij zuigelingen die in utero en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside-analogen. De belangrijkste bijwerkingen die zijn gerapporteerd zijn hematologische afwijkingen (anemie, neutropenie), metabole stoornissen (hyperlipasemie). Enkele laattijdig optredende neurologische stoornissen werden gerapporteerd (hypertonie, convulsies, abnormaal gedrag). De neurologische stoornissen kunnen van voorbijgaande aard of blijvend zijn. Ieder kind dat *in utero* is blootgesteld aan nucleoside- of nucleotide-analogen moet klinisch en middels laboratoriumtesten worden gecontroleerd en moet volledig worden onderzocht op mogelijk mitochondriale disfuncties in het geval van relevante klachten en symptomen.

Pediatrische patiënten

Lamivudine is toegediend bij kinderen (2 jaar en ouder) en adolescenten met gecompenseerde chronische hepatitis B. Echter, de toediening bij deze patiëntenpopulatie wordt momenteel niet aanbevolen door het beperkte aantal gegevens hieromtrent (zie rubriek 5.1).

Hepatitis D of hepatitis C

De werkzaamheid van lamivudine bij patiënten die tegelijkertijd geïnfecteerd zijn met hepatitis D of met hepatitis C is niet vastgesteld en voorzichtigheid is geboden.

Immunosupressieve behandelingen

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van lamivudine bij HBeAg-negatieve (pre-core mutante) patiënten en bij de patiënten die gelijktijdig immunosuppressieve behandelingen ontvangen, waaronder chemotherapie bij kanker. Bij deze patiënten moet lamivudine met voorzichtigheid worden gebruikt.

Controle

Gedurende de behandeling met Zeffix moeten patiënten regelmatig gecontroleerd worden. Serum-ALAT en HBV-DNA-waarden moeten elke 3 maanden gecontroleerd worden. Bij HBeAg-positieve patiënten moet HBeAg elke 6 maanden bepaald worden.

Hiv-co-infectie

Voor de behandeling van patiënten die ook zijn geïnfecteerd met het hiv-virus en al worden behandeld of zullen worden behandeld met een antiretrovirale combinatietherapie die lamivudine bevat, dient de dosering van lamivudine die wordt voorgeschreven voor hiv-infecties (meestal 150 mg 2x daags in combinatie met andere antiretrovirale therapieën) te worden gebruikt.

De gebruikelijke dosering van 100 mg lamivudine die gebruikt wordt voor de behandeling van HBV is niet geschikt voor patiënten die hiv oplopen of die geïnfecteerd zijn met zowel HBV als hiv. Als een patiënt met een nog niet vastgestelde of onbehandelde hiv-infectie de dosis lamivudine krijgt voorgeschreven die aanbevolen wordt voor de behandeling van HBV, is het waarschijnlijk dat dit, als gevolg van de subtherapeutische dosis en de ongepaste toepassing van monotherapie voor de behandeling van hiv, tot snel optredende resistentie van hiv en een beperking van de behandelmogelijkheden zal leiden. Voor aanvang van de behandeling met lamivudine voor HBV en periodiek tijdens de behandeling moet aan patiënten advies omtrent hiv en hiv-testen worden aangeboden.

Overdracht van hepatitis B

Er is beperkte informatie beschikbaar over overdracht van het hepatitis B-virus van moeder op foetus bij zwangere vrouwen die een behandeling krijgen met lamivudine. De standaard aanbevolen procedures voor immunisatie tegen het hepatitis B-virus bij kinderen dienen te worden gevolgd.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat het niet is bewezen dat de behandeling met lamivudine het risico op overdracht van het hepatitis B-virus op anderen vermindert. Geschikte voorzorgsmaatregelen dienen daarom toch te worden genomen.

Interacties met andere geneesmiddelen

Zeffix dient niet tegelijkertijd gebruikt te worden met andere lamivudine bevattende geneesmiddelen en ook niet met emtricitabine bevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

De waarschijnlijkheid van metabole interacties is gering door het beperkte metabolisme, de geringe plasma-eiwitbinding en de nagenoeg volledige renale klaring van de onveranderde werkzame stof.

Lamivudine wordt voornamelijk uitgescheiden via actieve organische kationsecretie. De mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend dient te worden overwogen, in het bijzonder wanneer de belangrijkste eliminatieroute van die geneesmiddelen actieve renale klaring via het organische kationtransportsysteem is, bijvoorbeeld trimethoprim. Andere geneesmiddelen (bijv. ranitidine, cimetidine) worden alleen gedeeltelijk via dit mechanisme uitgescheiden en bleken geen interactie met lamivudine te hebben.

Het is onwaarschijnlijk dat werkzame stoffen die vooral via hetzij de actieve organische anion route of via glomerulaire filtratie worden uitgescheiden een klinisch significante interactie met lamivudine hebben.

Toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg verhoogde de lamivudine blootstelling met ongeveer 40%. Lamivudine had geen effect op de farmacokinetiek van trimethoprim of sulfamethoxazol. Echter, een doseringsaanpassing van lamivudine is niet nodig, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft.

Een bescheiden verhoging in C_{max} (28%) werd waargenomen voor zidovudine wanneer het tegelijkertijd met lamivudine werd toegediend. Echter, de totale blootstelling (AUC) was niet significant gewijzigd. Zidovudine had geen effect op de farmacokinetiek van lamivudine (zie rubriek 5.2).

Lamivudine heeft geen farmacokinetische interactie met alfa-interferon wanneer de twee geneesmiddelen tegelijkertijd worden toegediend. Er zijn geen klinisch significante ongewenste interacties waargenomen bij patiënten die lamivudine tegelijkertijd met algemeen gebruikte immunosuppressiva (bijv. ciclosporine A) innamen. Echter, formele interactiestudies zijn niet uitgevoerd.

Emtricitabine

Vanwege de gelijksoortigheid mag Zeffix niet gelijktijdig worden toegediend met andere cytidine analoga, zoals emtricitabine. Bovendien mag Zeffix niet gebruikt worden met andere lamivudine bevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Cladribine

In vitro remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine. Het gelijktijdig gebruik van lamivudine en cladribine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Sorbitol

Gelijktijdige toediening van sorbitoloplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) met een enkelvoudige dosis van 300 mg (dagelijkse dosering voor volwassenen met hiv) lamivudine drank resulteerde bij volwassenen in dosisafhankelijke afnames van de blootstelling aan lamivudine (AUC_{∞}) met respectievelijk 14%, 32% en 36% en van de C_{max} van lamivudine met respectievelijk 28%, 52% en 55%. Vermijd indien mogelijk het chronisch gelijktijdig toedienen van Zeffix met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de HBV viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dieronderzoeken met lamivudine lieten een toename van vroege embryonale sterfte zien bij konijnen, maar niet bij ratten (zie rubriek 5.3). Bij de mens is overdracht van lamivudine via de placenta aangetoond.

Beschikbare gegevens bij mensen uit het Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) die melding maakten van meer dan 1.000 uitkomsten van blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en meer dan 1.000 uitkomsten van blootstelling tijdens de tweede en derde trimesters lieten geen misvormend en geen foetaal/ neonataal effect zien. Minder dan 1% van deze vrouwen is behandeld voor HBV, terwijl de meerderheid werd behandeld voor hiv met hogere doseringen en gelijktijdig met andere geneesmiddelen. Zeffix kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch noodzakelijk is.

Bij patiënten die behandeld worden met lamivudine en die vervolgens zwanger worden, dient overwogen te worden dat de hepatitis terug kan keren bij het staken van de lamivudinebehandeling.

Borstvoeding
De serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding kregen van moeders die voor hiv behandeld werden, zijn erg laag (minder dan 4% van de serumconcentraties bij de moeder); deze gegevens zijn gebaseerd op meer dan 200 moeders/kinderen die behandeld werden voor hiv. Deze serumconcentraties bij kinderen nemen geleidelijk af tot niet-detecteerbare waarden wanneer de kinderen die borstvoeding krijgen 24 weken oud zijn. De totale hoeveelheid lamivudine die een kind dat borstvoeding krijgt, opneemt is erg laag en het is daarom aannemelijk dat dit zal leiden tot blootstellingen die een suboptimaal antiviraal effect tot gevolg hebben. Hepatitis B bij de moeder is geen contra-indicatie voor het geven van borstvoeding wanneer de pasgeborene adequaat behandeld wordt om hepatitis B bij de geboorte te voorkomen. Er is geen bewijs dat de lage concentratie van lamivudine in moedermelk tot bijwerkingen leidt bij kinderen die borstvoeding krijgen. Daarom kan het geven van borstvoeding door zogende moeders die met lamivudine behandeld worden voor HBV overwogen worden, waarbij rekening gehouden moet worden met het voordeel van het krijgen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw. Wanneer er HBV-overdracht is door de moeder, ondanks adequate profylaxe, moet overwogen worden te stoppen met het geven van borstvoeding om het risico van het ontstaan van lamivudineresistente mutanten bij het kind te reduceren.

Vruchtbaarheid
Reproductiestudies bij dieren lieten geen effect zien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

Mitochondriale disfunctie
Voor nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in mindere of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij zuigelingen die in utero en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat malaise en vermoeidheid zijn gemeld tijdens de behandeling met lamivudine. Met de klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van lamivudine moet rekening worden gehouden wanneer de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De incidentie van bijwerkingen en abnormale laboratoriumwaarden (met uitzondering van verhoogde ALAT- en CPK-waarden, zie hieronder) was gelijk bij de met placebo en lamivudine behandelde patiënten. De algemeen gerapporteerde bijwerkingen waren malaise en vermoeidheid, infecties van de luchtwegen, onaangenaam gevoel aan keel en amandelen, hoofdpijn, onaangenaam gevoel en pijn in de buikstreek, misselijkheid, braken en diarree.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Alleen die bijwerkingen waarvan minstens vermoed wordt dat er een mogelijk oorzakelijk verband bestaat met lamivudine, zijn opgenomen in deze verschillende frequentiecategorieën. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequentiecategorieën toegewezen aan de bijwerkingen zijn grotendeels gebaseerd op de ervaringen uit klinisch onderzoek, waarbij in totaal 1.171 patiënten met chronische hepatitis B 100 mg lamivudine ontvingen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
niet bekend	trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
zeer zelden	lactaatacidose
Immuunsysteemaandoeningen	
zelden	angio-oedeem
Lever- en galaandoeningen	
zeer vaak	verhoogde ALAT-waarden (zie rubriek 4.4)
Exacerbaties van hepatitis, primair opgespoord door serum-ALAT-verhogingen, zijn gemeld gedurende behandeling en bij staken van lamivudine. In de meeste gevallen waren deze spontaan reversibel, er zijn echter enkele gevallen met een fatale afloop waargenomen (zie rubriek 4.4).	
Huid- en onderhuidaandoeningen	
vaak	rash, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
vaak	verhoging van CPK-waarden
vaak	spieraandoeningen, inclusief myalgie en krampen*
niet bekend	rabdomyolyse

*In fase III onderzoek was de waargenomen frequentie in de groep die behandeld werd met lamivudine niet groter dan in de placebogroep

Pediatrische patiënten
Op basis van beperkte aantallen gegevens bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 17 jaar, waren er in vergelijking met volwassenen geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

Andere bijzondere patiëntengroepen
Bij patiënten met een hiv-infectie zijn gevallen van pancreatitis en perifere neuropathie (of paresthesie) gemeld. Bij patiënten met chronische hepatitis B was er geen verschil in de incidentie van deze verschijnselen tussen de met lamivudine en de met placebo behandelde patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen
te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke verschijnselen of symptomen geïdentificeerd na een acute overdosis met lamivudine, afgezien van de tekenen die worden genoemd als bijwerkingen.

In geval van overdosering moet de patiënt worden gevolgd en de standaard ondersteunende behandeling worden toegepast zoals wordt vereist. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan, ofschoon dit niet is onderzocht, continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleoside en nucleotide-reverse-transcriptaseremmers, ATC-code: J05A F05.

Werkingsmechanisme

Lamivudine is een antiviraal middel, dat actief is tegen het hepatitis B-virus in alle onderzochte cellijnen en in experimenteel geïnfecteerde dieren.

Lamivudine wordt zowel in geïnfecteerde als in niet-geïnfecteerde cellen omgezet in het trifosfaat (TP) derivaat, dat de actieve vorm is van het moedermolecuul. De intracellulaire halfwaardetijd van het trifosfaat in hepatocyten bedraagt *in vitro* 17-19 uur. Lamivudine-TP gedraagt zich als een substraat voor het HBV virale polymerase.

De verdere vorming van viraal DNA wordt geblokkeerd door incorporatie van lamivudine-TP in de keten en de daaropvolgende beëindiging van de keten.

Lamivudine-TP interfereert niet met het normale cellulaire metabolisme van het deoxynucleotide. Het is ook slechts een zwakke remmer van het DNA-polymerase alfa en bèta bij zoogdieren. Voorts heeft lamivudine-TP weinig effect op de DNA-inhoud van een zoogdiercel.

In testen naar mogelijke effecten van de werkzame stof op de structuur van de mitochondriën, de DNA-inhoud en functie, mist lamivudine elk merkbaar toxisch effect. Het heeft een erg laag vermogen om de DNA-inhoud van de mitochondriën te verminderen, wordt niet permanent ingebouwd in het DNA van de mitochondriën en fungeert niet als een remmer van het mitochondriale DNA-polymerase gamma.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ervaring bij patiënten met HBeAg-positieve CHB en een gecompenseerde leveraandoening
In gecontroleerde studies leidde behandeling met lamivudine gedurende 1 jaar significant tot suppressie van HBV-DNA-replicatie (34-57% van de patiënten zat onder de detectielimiet) (Abbott Genostics solution hybridization assay, LLOD <1,6 pg/ml), normalisatie van ALAT-waarden (40-72% van de patiënten), inductie van HBeAg seroconversie (verlies aan HBeAg- en HBeAb-detectie van HBV-DNA-verlies [middels conventionele assay], 16-18% van de patiënten), verbetering van histologie (38-52% van de patiënten had een vermindering van ≥ 2 punten in de Knodell Histologische Activiteiten Index [HAI]) en vermindering van progressie naar fibrose (bij 3-17% van de patiënten) en progressie naar cirrose.

Voortzetting van de behandeling met lamivudine voor nog eens 2 jaar bij patiënten bij wie HBeAg-seroconversie tijdens het eerste jaar van de gecontroleerde studies niet was bereikt, resulteerde in verdere verbetering ten aanzien van de vorming van fibrosebandjes. Bij patiënten met de YMDD mutant HBV vertoonden 41/82 (50%) patiënten een verbetering ten aanzien van leverontsteking, bij patiënten zonder de YMDD mutant HBV was dat 40/56 (71%). Verbetering ten aanzien van de vorming van fibrosebandjes kwam voor bij 19/30 (63%) patiënten zonder de YMDD mutant en bij 22/44 (50%) patiënten met de mutant. Vijf procent (3/56) van de patiënten zonder de YMDD mutant en 13% (11/82) van de patiënten met de YMDD mutant gaven een verslechtering te zien in leverontsteking in vergelijking met de toestand voor behandeling. Progressie naar cirrose kwam voor bij 4/68 (6%) patiënten met de YMDD mutant, terwijl geen van de patiënten zonder de mutant progressie te zien gaf naar cirrose.

In een studie naar de vervolgbehandeling bij Aziatische patiënten (NUCB3018) waren de HBeAg- seroconversiesnelheid en de ALAT-normalisatiesnelheid aan het einde van de 5 jaar behandelperiode respectievelijk 48% (28/58) en 47% (15/32). HBeAg-seroconversiewaarden waren verhoogd bij patiënten met verhoogde ALAT-waarden; 77% (20/26) van de patiënten met ALAT-waarden van voor de behandeling van > 2x ULN vertoonde seroconversie. Aan het einde van 5 jaar hadden alle patiënten HBV-DNA-niveaus die onder de detectielimiet vielen of die lager waren dan de niveaus van voor de behandeling.

Overige resultaten van de studie zijn per YMDD mutantstatus samengevat in Tabel 2.

Tabel 2: Resultaten van de werkzaamheid na 5 jaar per YMDD status (Aziatische Studie) NUCB3018

	Patienten, % (aantal)			
YMDD mutant HBV-status	YMDD[1]		Niet-YMDD[1]	
HBeAg seroconversie				
- Alle patiënten	38	(15/40)	72	(13/18)
- Baseline ALAT ≤ 1 x ULN[2]	9	(1/11)	33	(2/6)
- Baseline ALAT > 2 x ULN	60	(9/15)	100	(11/11)
HBV-DNA onder detectielimiet				
- Baseline[3]				
- Week 260[4]	5	(2/40)	6	(1/18)
negatief				
positief < baseline	8	(2/25)	0	
positief > baseline	92	(23/25)	100	
	0		0	
ALAT normalisatie				(4/4)
- Baseline				
normaal				
boven normaal	28	(11/40)	33	
- Week 260	73	(29/40)	67	
normaal				(6/18)
boven normaal < baseline				(12/18)
boven normaal > baseline	46	(13/28)	50	
	21	(6/28)	0	
	32	(9/28)	50	(2/4)
				(2/4)

1 Patiënten aangeduid als 'YMDD mutant' waren diegenen die ≥ 5% YMDD mutant HBV hadden op enig jaarlijks tijdstip gedurende de periode van 5 jaar. Patiënten die gecategoriseerd zijn als niet-YMDD mutant waren diegenen die > 95% wildtype HBV hadden op elk jaarlijks tijdstip gedurende de studieperiode van 5 jaar.
2 Bovenste limiet van normaalwaarde
3 Abbott Genostics solution hybridisation assay (LLOD < 1,6 pg/ml)
4 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0,7 MEq/ml)

Vergelijkende gegevens op basis van de YMDD-status waren ook beschikbaar voor de histologische beoordeling, maar slechts tot 3 jaar. Bij patiënten met de YMDD-mutant-HBV gaven 18/39 (46%) een verbetering te zien in de necrotische ontstekingsactiviteit en 9/39 (23%) een verslechtering. Bij patiënten zonder de mutant gaven 20/27 (74%) een verbetering te zien in de necrotische ontstekingsactiviteit en 2/27 (7%) een verslechtering.

Volgend op HBeAg-seroconversie zijn de serologische respons en klinische remissie over het algemeen blijvend na het stoppen met lamivudine. Echter, relaps na seroconversie kan optreden. In een langetermijn follow-up-onderzoek bij patiënten die eerder seroconversie ondergaan hadden en gestopt waren met lamivudine, trad late virologische relaps op bij 39% van de deelnemers. Daarom moeten patiënten periodiek worden gecontroleerd om te bepalen of serologische en klinische respons zijn behouden. Bij patiënten die geen aanhoudende serologische respons hebben, moet worden overwogen om de behandeling te hervatten met ofwel lamivudine of met een alternatief antiviraal middel om opnieuw klinische controle van HBV te bereiken.

Bij patiënten die gevolgd werden tot 16 weken na het na een jaar afbreken van de behandeling, werden frequenter verhoogde ALAT-waarden geobserveerd bij patiënten die lamivudine gekregen hadden dan bij patiënten die placebo hadden gekregen. Tabel 3 geeft een vergelijking van de ALAT-waarden na behandeling tussen week 52 en week 68 bij patiënten bij wie de behandeling was afgebroken op week 52 en bij patiënten uit dezelfde studie die placebo ontvingen gedurende de hele behandeling. Het aandeel patiënten, die na de behandeling een verhoging van de ALAT-waarden hadden geassocieerd met een verhoging van de bilirubinewaarden, was klein en vergelijkbaar met dat bij patiënten die lamivudine of placebo ontvingen.

Tabel 3: Verhoogde ALAT-waarden na het afbreken van de behandeling in 2 placebo- gecontroleerde studies bij volwassenen

Abnormale waarde	Patiënten met verhoogde ALAT-waarden/ Patiënten met bevindingen[1]	
	Lamivudine	Placebo
ALAT ≥ 2 x basiswaarde	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALAT ≥ 3 x basiswaarde[2]	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALAT ≥ 2 x basiswaarde en absolute ALAT > 500 IE/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALAT ≥ 2 x basiswaarde; en bilirubine > 2 x ULN en ≥ 2 x basiswaarde	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

1 Elke patiënt kan in één of meer groepen vertegenwoordigd zijn
2 Vergelijkbaar met toxiciteitsgraad 3 in overeenstemming met de aangepaste WHO-criteria
ULN = Upper limit of normal (bovengrens van de normaalwaarde)

Ervaring bij patiënten met HBeAg-negatieve CHB
Initiële gegevens geven aan dat de werkzaamheid van lamivudine bij patiënten met HBeAg-negatieve CHB vergelijkbaar is met die bij patiënten met HBeAg-positieve CHB, met bij 71% van de patiënten een suppressie van het HBV-DNA tot onder de detectielimiet van het assay, bij 67% ALAT-normalisatie en bij 38% een verbetering in de HAI na een jaar behandeling. Wanneer de behandeling met lamivudine werd gediscontinueerd trad bij het grootste deel van de patiënten (70%) weer virusreplicatie op. Er zijn gegevens beschikbaar van een studie naar de vervolgbehandeling bij HBeAg-negatieve patiënten (NUCAB3017) die behandeld waren met lamivudine. In deze studie trad na 2 jaar behandeling ALAT-normalisatie op en zakten de HBV-DNA-waarden tot onder de detectielimiet bij respectievelijk 30/69 (43%) en 32/68 (47%) patiënten, daarnaast trad een verbetering op van de necrotische ontstekingsscore bij 18/49 (37%) patiënten. Bij patiënten zonder de YMDD-mutant-HBV vertoonden 14/22 (64%) een verbetering van de necrotische ontstekingsscore en 1/22 (5%) patiënten vertoonde een verslechtering in vergelijking met de toestand voor behandeling. Bij patiënten met de mutant vertoonden 4/26 (15%) patiënten een verbetering van de necrotische ontstekingsscore en 8/26 (31%) patiënten verslechterden in vergelijking met de toestand voor behandeling. Geen van de patiënten in beide groepen gaf progressie naar cirrose te zien.

Frequentie van optreden van de YMDD-mutant-HBV en het effect op de behandelingsrespons Lamivudine monotherapie resulteert in de selectie van de YMDD-mutant-HBV bij ongeveer 24% van de patiënten na één jaar therapie, oplopend tot 69% na 5 jaar therapie. Ontwikkeling van de YMDD-mutant HBV wordt geassocieerd met verminderde respons op de behandeling bij sommige patiënten, als bewezen door verhoogde HBV-DNA-niveaus en verhoogde ALAT-waarden ten opzichte van de niveaus bij voorgaande therapieën, verergering van signalen en symptomen van hepatitis en/of verslechtering van de hepatische necrotische ontstekingen. Gezien het risico op YMDD-mutant-HBV is het handhaven van lamivudine monotherapie niet aangewezen bij patiënten met een detecteerbare serum-HBV-DNA bij of na 24 weken behandeling (zie rubriek 4.4).

In een dubbelblinde studie met CHB-patiënten met de YMDD-mutant-HBV en een gecompenseerde leveraandoening (NUC20904), met een verminderde virologische en biochemische respons op lamivudine (n = 95), resulteerde toevoeging van 10 mg eenmaal daags adefovirdipivoxil aan 100 mg lamivudine gedurende 52 weken in een gemiddelde afname van HBV-DNA van 4,6 $\log_{10}$ kopieën/ml in vergelijking met een gemiddelde toename van 0,3 $\log_{10}$ kopieën/ml bij die patiënten die lamivudine monotherapie kregen. Normalisatie van de ALAT-niveaus kwam voor bij 31% (14/45) van de patiënten die gecombineerde therapie kregen versus 6% (3/47) die alleen lamivudine kregen. De virale suppressie werd met de gecombineerde therapie behouden tijdens het tweede jaar van de behandeling (follow-up-onderzoek NUC20917) tot week 104, waarbij de patiënten een continue verbetering hadden van virologische en biochemische respons.

In een retrospectieve studie, waarin de factoren bepaald werden die geassocieerd waren met een doorbraak van HBV-DNA, werden 159 Aziatische HBeAg-positieve patiënten behandeld met lamivudine en gevolgd gedurende een mediane periode van bijna 30 maanden. De patiënten met HBV-DNA niveaus hoger dan 200 kopieën/ml na 6 maanden (24 weken) behandeling met lamivudine hadden een kans van 60% op het ontwikkelen van de YMDD-mutant vergeleken met 8% bij degenen met HBV-DNA-niveaus lager dan 200 kopieën/ml na 24 weken behandeling met lamivudine. Het risico op het ontwikkelen van de YMDD-mutant was 63% versus 13% met een cut-off van 1.000 kopieën/ml (NUCB3009 en NUCB3018).

Ervaring bij patiënten met een gedecompenseerde leveraandoening
Placebogecontroleerde studies worden als ongeschikt beschouwd bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte en zijn niet uitgevoerd. In niet-gecontroleerde studies waarbij lamivudine werd toegediend voor en tijdens levertransplantatie werd effectieve HBV-DNA-suppressie en ALAT-normalisatie aangetoond. Bij voortzetting van de lamivudinetherapie na transplantatie was er een verlaagde reïnfectie van het transplantaat door HBV, verhoogd HBsAg-verlies en een eenjaars overlevingspercentage van 76-100%.

Zoals verwacht vanwege de samengaande immunosuppressie was de mate van ontstaan van de YMDD-mutant-HBV na 52 weken behandeling hoger (36% - 64%) in de levertransplantatiepopulatie dan bij de immunocompetente CHB-patiënten (14% - 32%).

Veertig patiënten (HBeAg-negatief of HBeAg-positief) met òf een gedecompenseerde leveraandoening òf een recidiverende HBV na een levertransplantatie en een YMDD-mutant werden ingesloten in de open-label-arm van onderzoek NUC20904. Toevoeging van 10 mg adefovirdipivoxil eenmaal per dag aan een behandeling met 100 mg lamivudine die al gedurende 52 weken aan de gang was, resulteerde in een mediane afname van HBV-DNA met 4,6 $\log_{10}$ kopieën/ml. Er werd ook een verbetering van de leverfunctie gezien na één jaar therapie. Deze mate van virale onderdrukking bleef behouden (follow-up studie NUC20917) bij de gecombineerde therapie tijdens het tweede jaar van de behandeling tot week 104. De meeste patiënten hadden verbeterde markers van hun leverfunctie en bleven hier klinisch voordeel aan ontlenen.

Ervaring bij CHB-patiënten met voortgeschreden vorming van fibrosebandjes of cirrose
In een placebogecontroleerde studie bij 651 patiënten met klinisch gecompenseerde CHB en histologisch aangetoonde vorming van fibrosebandjes of cirrose verminderde de behandeling met lamivudine significant (gemiddelde duur 32 maanden) de snelheid van de algehele ziektevoortgang (34/436, 7,8% voor lamivudine versus 38/215, 17,7% voor placebo, p = 0,001), wat gedemonstreerd wordt met een significante vermindering van het aandeel patiënten met verhoogde Child-Pugh scores (15/436, 3,4% versus 19/215, 8,8%, p = 0,023) of ontwikkeling van een hepatocellulair carcinoom (17/436, 3,9% versus 16/215, 7,4%, p = 0,047). De snelheid van de algehele ziektevoortgang was hoger in de lamivudinegroep bij patiënten met aantoonbaar YMDD-mutant-HBV-DNA (23/209, 11%) in vergelijking met die zonder aantoonbaar YMDD-mutant-HBV (11/221, 5%).

Hoewel ziektevoortgang bij YMDD-patiënten in de lamivudinegroep lager was dan de ziektevoortgang in de placebogroep (respectievelijk 23/209, 11% versus 38/214, 18%). Aangetoonde HBeAg-seroconversie kwam voor bij 47% (118/252) van de patiënten behandeld met lamivudine en 93% (320/345) van de patiënten behandeld met lamivudine werd HBV-DNA-negatief (VERSANT [versie 1], bDNA assay, LLOD <0,7 MEq/ml.) tijdens de studie.

Pediatrische patiënten
Lamivudine is toegediend bij kinderen en adolescenten in een placebo-gecontroleerde studie bij 286 gecompenseerde CHB-patiënten met de leeftijd van 2 tot 17 jaar. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met minimale hepatitis B. Bij kinderen met de leeftijd 2 tot 11 jaar werd een dosering van 3 mg/kg eenmaal daags (tot een maximum van 100 mg per dag) en bij adolescenten vanaf 12 jaar en ouder werd een dosering van 100 mg eenmaal daags gebruikt. Deze dosering dient verder te worden onderzocht. Het verschil in de HBeAg-seroconversiepercentages (verlies van HBeAg en HBV-DNA met HBeAb-detectie) tussen de placebobehandeling en de lamivudinebehandeling was niet statistisch significant in deze populatie (percentages na één jaar waren 13% [12/95] bij placebo versus 22% [42/191] bij lamivudine; p = 0,057). De incidentie van de YMDD-mutant-HBV was vergelijkbaar met de incidentie die werd gevonden bij volwassenen, variërend van 19% in week 52 oplopend tot 45% bij patiënten die continu behandeld waren gedurende 24 maanden.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie
Lamivudine wordt goed geabsorbeerd uit de darm en de biobeschikbaarheid van oraal lamivudine bij volwassenen is normaal tussen 80 en 85%. Na orale toediening is de gemiddelde tijd (T_{max}) nodig om de maximale serumconcentratie (C_{max}) te bereiken ongeveer een uur. Bij therapeutische doseringen van bijvoorbeeld 100 mg 1 x daags is de C_{max} in de orde van 1,1 - 1,5 µg/ml en de dalspiegels waren 0,015 - 0,020 µg/ml.

Gelijktijdige toediening van lamivudine met voedsel resulteerde in een uitstel van de T_{max} en een afname van de C_{max} (afname met maximaal 47%). Echter, de mate waarin lamivudine werd geabsorbeerd (gebaseerd op de AUC) werd niet beïnvloed. Lamivudine kan daarom met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie
Uit intraveneuze studies blijkt het gemiddeld verdelingsvolume van lamivudine 1,3 l/kg te zijn. Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutisch doseringsgebied en een lage plasma-eiwitbinding aan albumine.

Beperkte gegevens laten zien dat lamivudine in het centraal zenuwstelsel doordringt en de cerebrospinale vloeistof (CSF) bereikt. De gemiddelde verhouding CSF-/serumconcentratie voor lamivudine 2-4 uur na orale toediening was ongeveer 0,12.

Biotransformatie
Lamivudine wordt voornamelijk via renale excretie uitgescheiden als onveranderde werkzame stof. De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties met lamivudine is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5 - 10%) en de lage plasma-eiwitbinding.

Eliminatie
De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,3 l/u/kg. De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd van lamivudine is 18 tot 19 uur. Het merendeel van de lamivudine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine via glomerulaire filtratie en actieve secretie (organisch kationtransportsysteem). Renale klaring draagt voor ca. 70% bij aan de eliminatie van lamivudine.

Speciale populaties
Studies met patiënten met een verminderde nierfunctie laten zien dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door renale disfunctie. Een verlaging van de dosering bij patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min is nodig (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van lamivudine wordt niet beïnvloed door een verminderde leverfunctie. Beperkte gegevens van patiënten die een levertransplantatie ondergaan laten zien dat een verminderde leverfunctie geen significant effect heeft op de farmacokinetiek van lamivudine, tenzij het gepaard gaat met verminderde nierfunctie.

Het farmacokinetisch profiel van lamivudine bij oudere patiënten suggereert dat normale veroudering met de daarmee gepaard gaande achteruitgang van de nier geen klinisch significant effect heeft op de blootstelling aan lamivudine, behalve bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In diertoxiciteitsstudies werd toediening van lamivudine in hoge dosering niet geassocieerd met enige belangrijke orgaantoxiciteit. Bij de hoogste doseringen werden kleine effecten gezien op indicatoren voor lever- en nierfuncties samen met een incidentele afname in het levergewicht. Een afname in het aantal erytrocyten en neutrofielen werden geïdentificeerd als het effect, waarvan het meest waarschijnlijk is dat het van klinisch belang is. De effecten werden niet vaak gezien in klinische studies.

Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde, zoals vele nucleoside-analogen, activiteit in een *in vitro* cytogenetische test en de muislymfoomtest. Lamivudine was *in vivo* niet genotoxisch bij doseringen die resulteren in een plasmaconcentratie van ongeveer 60-70 maal hoger dan de verwachte klinische plasmaconcentraties. Aangezien de *in vitro* mutagene activiteit van lamivudine niet bevestigd kon worden met *in vivo* tests, kan geconcludeerd worden dat lamivudine geen genotoxisch risico betekent voor patiënten die behandeling ondergaan.

Reproductiestudies bij dieren hebben geen bewijs geleverd voor teratogeniciteit en lieten geen effect zien op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Lamivudine veroorzaakt een vroeg-embryonale letaliteit na toediening aan zwangere konijnen bij blootstellingniveaus vergelijkbaar met de niveaus die bij de mens worden bereikt, maar niet bij ratten, zelfs bij zeer hoge systemische blootstelling.

De resultaten van carcinogeniteitsstudies bij ratten en muizen gedurende een lange termijn tonen aan dat lamivudine geen carcinogene potentie bezit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
microkristallijn cellulose
natriumzetmeelglycolaat
magnesiumstearaat

Tabletomhulling
methylhydroxypropylcellulose
titaandioxide
macrogol 400
polysorbaat 80
synthetisch geel en rood ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking met dubbele folie, voorzien van een dun laagje polyvinylchloride.

Verpakkingsgrootten van 28 of 84 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland
D24 YK11

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 1999
Datum van laatste verlenging: 23 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22/07/2026

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu