


Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 1 van 18

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, filmomhulde, diamantvormige tabletten, met de inscriptie 'Z' en '25' aan weerszijden van de breuklijn aan de ene zijde en effen met een breukstreep aan de andere kant. De grootte is 13,9 mm X 6,9 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Lamivudine Aurobindo is geïndiceerd bij een antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van humaan immunodeficiëntie virus (hiv)-geïnfecteerde volwassenen en kinderen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening


De therapie moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van een hiv-infectie.

Lamivudine Aurobindo kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt ingenomen, wordt geadviseerd om de tabletten heel door te slikken zonder ze fijn te maken.

Er is mogelijk een drank beschikbaar voor kinderen ouder dan 3 maanden met een lichaamsgewicht van minder dan 14 kg en voor patiënten die geen tabletten kunnen door slikken (zie rubriek 4.4).

Patiënten die wisselen tussen lamivudine drank en lamivudine tabletten moeten de doseringsaanbevelingen volgen die specifiek zijn voor de formulering (zie rubriek 5.2).

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 2 van 18

Voor patiënten die de tabletten niet kunnen doorslikken, kunnen de tabletten ook worden fijngemaakt en met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of vloeistof worden vermengd, daarna moet het gehele mengsel onmiddellijk ingenomen worden (zie rubriek 5.2).

Volwassenen, adolescenten en kinderen (met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg):

De aanbevolen dosering voor Lamivudine Aurobindo is 300 mg per dag. Dit kan toegediend worden als 150 mg tweemaal daags of 300 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4). De tablet van 300 mg is enkel geschikt voor het éénmaal daags regime.

Kinderen (met een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg):

Het wordt aanbevolen om Lamivudine Aurobindo tabletten te doseren volgens een indeling op lichaamsgewicht.

Kinderen met een lichaamsgewicht tussen de 20 en 25 kg:

De aanbevolen dosering is 225 mg per dag. Dit kan worden toegediend als 75 mg (een halve 150 mg tablet) in de ochtend en 150 mg (één hele 150 mg tablet) in de avond of 225 mg (anderehalve 150 mg tablet) eenmaal per dag.

Kinderen met een lichaamsgewicht van 14 tot 20 kg:

De aanbevolen dosering is 150 mg per dag. Dit kan worden toegediend als 75 mg (een halve 150 mg tablet) tweemaal daags of als 150 mg (een hele 150 mg tablet) eenmaal daags.

Kinderen vanaf 3 maanden oud:

omdat een nauwkeurige dosering bij deze patiëntengroep niet kan worden bereikt met de 300 mg tabletformulering zonder breukstreep, wordt het aanbevolen om een lamivudine 150 mg tablet met breukstreep te gebruiken en de overeenkomstige aanbevolen aanwijzingen voor de dosering op te volgen.

Kinderen jonger dan 3 maanden:


de beperkte beschikbare gegevens zijn onvoldoende om specifieke voorstellen voor een aanbevolen dosering te kunnen doen (zie rubriek 5.2).

Patiënten die overgaan van het tweemaal daagse doseringsregime naar het eenmaal daagse doseringsregime moeten de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven) ongeveer 12 uur na de laatste tweemaal daagse dosis innemen en vervolgens ongeveer elke 24 uur doorgaan met het innemen van de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven). Wanneer wordt teruggeschakeld naar een tweemaal daags regime moeten patiënten de aanbevolen tweemaal daagse dosis ongeveer 24 uur na de laatste eenmaal daagse dosis innemen.

Speciale patiëntengroepen

*Ouderen:* er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar. Bijzondere zorg wordt bij deze leeftijdsgroep echter geadviseerd vanwege veranderingen die met de leeftijd samenhangen, zoals de afname in de nierfunctie en veranderingen in hematologische parameters.

*Nierinsufficiëntie:* Lamivudinespiegels nemen toe bij patiënten met matig tot ernstig nierinsufficiëntie door een afgenomen klaring. Bij patiënten van wie de creatinineklaring kleiner

<b>Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 110409</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 SPC</b>	Rev.nr. 2210	Pag. 3 van 18

is dan 30 ml/min moet de dosis worden aangepast (zie tabel). Hierbij moet gebruik worden gemaakt van lamivudine drank.

*Doseringsaanbevelingen volwassenen, adolescenten en kinderen (met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg):*

<b>Creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>Startdosering</b>	<b>Onderhoudsdosering</b>
≥ 50	300 mg Of 150 mg	300 mg eenmaal daags of 150 mg tweemaal daags
30-<50	150 mg	150 mg eenmaal daags
<30	Indien het nodig is om een dosis lager dan 150 mg te geven wordt het gebruik van de drank aanbevolen	
15 tot < 30	150 mg	100 mg eenmaal daags
5 tot < 15	150 mg	50 mg eenmaal daags
< 5	50 mg	25 mg eenmaal daags


Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van lamivudine bij kinderen met nierinsufficiëntie. Op grond van de veronderstelling dat de creatinineklaring en lamivudineklaring bij kinderen en volwassenen op dezelfde manier correleren, wordt aanbevolen dat de dosering voor kinderen met nierinsufficiëntie in dezelfde verhouding wordt verlaagd als bij volwassenen. De lamivudine 10 mg/ml drank kan de meest geschikte formulering zijn om de aanbevolen dosering te bereiken bij kinderen met nierinsufficiëntie van ten minste 3 maanden oud en met een gewicht van minder dan 25 kg.

*Doseringsaanbevelingen* - kinderen in de leeftijd van drie maanden of ouder en met een lichaamsgewicht minder dan 25 kg

<b>Creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>Startdosering</b>	<b>Onderhoudsdosering</b>
≥ 50	10 mg/kg Of 5 mg/kg	10 mg/kg eenmaal daags of 5 mg/kg tweemaal daags
30-<50	5 mg/kg	5 mg/kg eenmaal daags
15-<30	5 mg/kg	3,3 mg/kg eenmaal daags
5-<15	5 mg/kg	1,6 mg/kg eenmaal daags
< 5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg eenmaal daags

*Leverinsufficiëntie:* gegevens van patiënten met matige tot ernstige vormen van leverinsufficiëntie tonen aan dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant wordt beïnvloed door de leverfunctiestoornis. Op grond van deze gegevens is het niet noodzakelijk om de dosering bij patiënten met matige tot ernstige vormen van leverinsufficiëntie aan te passen tenzij dit gepaard gaat met nierinsufficiëntie.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 4 van 18

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lamivudine Aurobindo wordt niet aanbevolen als monotherapie.

*Nierinsufficiëntie:* Bij patiënten met matig tot ernstig nierinsufficiëntie is de terminale plasma-halfwaardetijd van lamivudine toegenomen door een afgenomen klaring. De dosering moet daarom aangepast worden (zie rubriek 4.2).


*Triple nucleosidetherapie:* Er is een hoog aantal virologisch falen en optreden van resistentie aan het begin van de eenmaal daagse dosering van zowel de combinatie van lamivudine met tenofoviridisoproxilfumaraat en abacavir als met tenofoviridisoproxilfumaraat en didanosine gemeld.

*Opportunistische infecties:* Patiënten die lamivudine of elke andere antiretrovirale therapie krijgen blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie. Zij moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met hiv-geassocieerde ziekten.

*Pancreatitis:* Gevallen van pancreatitis zijn zelden waargenomen. Het is echter onduidelijk of dit te wijten was aan de antiretrovirale behandeling of aan de onderliggende hiv-ziekte. De behandeling met Lamivudine Aurobindo moet onmiddellijk worden stopgezet indien klinische tekenen, symptomen of abnormale laboratoriumwaarden optreden die aanleiding kunnen geven tot de diagnose pancreatitis.

*Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero:* Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

*Gewicht en metabole parameters:* Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 5 van 18

behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

*Immuunreacteringsyndroom:* Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (cART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van cART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (vaak PCP genoemd). Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immune hepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

*Leverziekte:* Indien lamivudine tegelijkertijd wordt gebruikt voor de behandeling van hiv en HBV, is er bijkomende informatie beschikbaar omtrent het gebruik van lamivudine bij de behandeling van hepatitis B in de lamivudine 100 mg samenvatting van de productkenmerken (SmPC).


Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

Indien het gebruik van lamivudine wordt gestaakt bij patiënten die een co-infectie hebben met hepatitis B, wordt aanbevolen om periodiek zowel de leverfunctietesten als de markers voor HBV-replicatie te controleren, daar het stopzetten van lamivudine kan resulteren in een acute exacerbatie van hepatitis (zie lamivudine 100 mg SmPC).

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en dienen gecontroleerd te worden volgens de standaardpraktijk. Indien er een duidelijke verergering van de leverziekte optreedt bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

*Pediatrische patiënten:* In een studie die is uitgevoerd bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1 ARROW studie) zijn lagere percentages virologische suppressie en vaker voorkomende virale resistentie gemeld bij kinderen die werden behandeld met de lamivudinedrank gebruikten vergeleken met kinderen die de tabletten kregen. Waar mogelijk moet bij voorkeur de tabletformulering bij kinderen gebruikt worden.

*Osteonecrose:* Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (cART). Patiënten

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 6 van 18

moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

*Geneesmiddeleninteracties:* Lamivudine Aurobindo 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).

*Lamivudine Aurobindo bevat natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, 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 klein door een beperkt metabolisme, beperkte plasma-eiwitbinding en een bijna volledige renale klaring.


Toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg, resulteert in een 40% toename van de plasmaconcentraties van lamivudine door de trimethoprim component; de sulfamethoxazol-component vertoont geen interactie. De aanpassing van de dosering van lamivudine is echter niet nodig, tenzij de patiënt nierinsufficiëntie heeft (zie rubriek 4.2). Lamivudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van trimethoprim of sulfamethoxazol. Indien gelijktijdige toediening is gerechtvaardigd moeten de patiënten klinisch worden gevolgd. Gelijktijdige toediening van lamivudine met hoge doses co-trimoxazol voor de behandeling van *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) en toxoplasmose moet worden vermeden.

De mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend moet in beschouwing worden genomen, in het bijzonder als de voornaamste eliminatieweg een actieve renale secretie is via het organische kationentransportsysteem, zoals bijvoorbeeld bij trimethoprim. Andere geneesmiddelen (bijv. ranitidine en cimetidine) worden slechts gedeeltelijk via dit mechanisme geëlimineerd en vertonen geen interactie met lamivudine. De nucleoside-analogen (bijv. didanosine) worden net zoals zidovudine niet via dit mechanisme geëlimineerd en vertonen waarschijnlijk geen interactie met lamivudine.

Indien lamivudine gelijktijdig wordt toegediend met zidovudine wordt er een lichte toename in  $C_{max}$  (28%) van zidovudine waargenomen, echter de totale blootstelling (AUC) wordt niet significant beïnvloed. Zidovudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van lamivudine (zie rubriek 5.2).

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

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.

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 7 van 18

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).

Aangezien CYP3A niet is betrokken bij het metabolisme van lamivudine is het onwaarschijnlijk dat interacties plaatsvinden met geneesmiddelen die via dit systeem (zoals proteaseremmers) worden gemetaboliseerd.

Gelijktijdige toediening van sorbitoloplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) met een enkelvoudige dosis van 300 mg lamivudine dronk resulteerde bij volwassenen in dosisafhankelijke afnames van de blootstelling aan lamivudine ( $AUC_{\infty}$ ) 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 Lamivudine Aurobindo met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosaccharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden (zie rubriek 4.4).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

In het algemeen geldt dat, wanneer wordt besloten antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en daarmee het risico op verticale overdracht van hiv op de pasgeborene te verkleinen, zowel met de gegevens uit dieronderzoek als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen rekening moet worden gehouden.

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

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. Lamivudine kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch gezien noodzakelijk is. Op basis van deze gegevens is het risico op misvorming bij de mens onwaarschijnlijk.


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

Mitochondriale disfunctie:

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

##### Borstvoeding

Na orale toediening wordt lamivudine in de moedermelk uitgescheiden in concentraties die gelijk zijn aan de concentraties die in het serum worden aangetroffen. Gebaseerd op meer dan 200 voor hiv behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld erg laag (< 4% van de

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 8 van 18

serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden. Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

#### Vruchtbaarheid

Onderzoek bij dieren toonde aan dat lamivudine geen effect had op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens de behandeling van hiv-ziekte met lamivudine. Bijwerkingen die waarschijnlijk verband houden met de behandeling zijn hieronder opgesomd volgens systeemklasse, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

##### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

*Soms:* neutropenie en anemie (beiden soms ernstig), trombocytopenie  
*Zeer zelden:* aplasie van de rode bloedcellen

##### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

*Zeer zelden:* lactaatacidose

##### **Zenuwstelselaandoeningen**

*Vaak:* hoofdpijn, slapeloosheid  
*Zeer zelden:* perifere neuropathie (of paresthesie)

##### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

*Vaak:* hoesten, neusklachten

##### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Vaak :* misselijkheid, braken, pijn in de buik of krampen, diarree  
*Zelden:* pancreatitis, verhoging van serumamylasespiegels


##### **Lever- en galaandoeningen**

*Soms:* tijdelijke verhoging van de leverenzymen (ASAT, ALAT)  
*Zelden:* hepatitis

##### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Vaak:* huiduitslag, alopecia



<b>Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 110409</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 SPC</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 9 van 18

*Zelden:*            angio-oedeem

### **Skeletspierstelsel- en bindweefsel­aandoeningen**

*Vaak:*             artralgie, spieraandoeningen

*Zelden:*           rabdomyolyse

### **Algemene aandoeningen en toedienings­plaatsstoornissen**

*Vaak:*             vermoeidheid, malaise, koorts

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

#### Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (cART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immune hepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (cART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

#### Pediatri­sche patiënten

1206 met hiv geïnfecteerde pediatri­sche patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar van wie er 669 eenmaal of tweemaal daags abacavir en lamivudine kregen werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) (zie rubriek 5.1). In vergelijking tot volwassenen werden er geen aanvullende veiligheidsissues vastgesteld bij pediatri­sche patiënten die een één- of tweemaal daagse dosering kregen.


#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Toediening van lamivudine zeer hoge doseringen in acute dierstudies resulteerde niet in enige orgaan­toxiciteit. Er zijn geen specifieke tekenen of symptomen geïdentificeerd na een acute overdosis met lamivudine, afgezien van de tekenen die worden genoemd als bijwerkingen. Geen specifieke tekenen of symptomen zijn geïdentificeerd na zo een acute overdosis met lamivudine, behalve de bijwerkingen die worden genoemd.

In geval van overdosering moet de patiënt worden gemonitord en de standaard ondersteunende behandeling worden toegepast zoals vereist. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden,

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 10 van 18

kan, hoewel dit niet is onderzocht, continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosis.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Nucleoside-analogen, ATC-code: J05AF05.

#### Werkingsmechanisme

Lamivudine is een nucleoside-analoog die actief is tegen het humaan immunodeficiëntie virus (hiv) en het hepatitis-B-virus (HBV). Het wordt intracellulair gemetaboliseerd tot de actieve stof lamivudine 5'-trifosfaat. Het belangrijkste werkingsmechanisme berust op chain termination van de virale reversetranscriptie. Het trifosfaat is een selectieve remmer van de hiv-1 en hiv-2 replicatie *in vitro*; het is ook actief tegen zidovudine-resistente klinische isolaten van hiv. Er werden *in vitro* geen antagonistische effecten gezien met lamivudine en andere antiretrovirale middelen (geteste stoffen: abacavir, didanosine, nevirapine en zidovudine).


#### Resistentie

Lamivudineresistentie van het hiv-1 bestaat uit de ontwikkeling van een M184V-aminozuurverandering vlakbij de actieve plaats voor de virale reverse transcriptase (RT). Deze variant komt voor zowel *in vitro* als bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten die behandeld zijn met een lamivudine-bevattende antiretrovirale therapie. M184V-mutanten vertonen een sterk verlaagde gevoeligheid voor lamivudine en tonen een *in vitro* verlaagd viraal replicatievermogen. *In vitro* studies geven aan dat zidovudine-resistente virusisolaten gevoelig kunnen worden voor zidovudine wanneer ze gelijktijdig resistent worden voor lamivudine. De klinische relevantie van deze bevindingen blijft echter onbepaald.

*In vitro* gegevens lijken erop te wijzen dat de voortzetting van lamivudine in antiretrovirale therapie, ondanks de ontwikkeling van M184V, mogelijk zorgt voor resterende antiretrovirale activiteit (mogelijk door verminderde virale geschiktheid). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bewezen. De beschikbare klinische gegevens zijn in feite beperkt en sluiten elke betrouwbare conclusie op dit vlak uit. In ieder geval verdient het starten met gevoelige NRTI's altijd de voorkeur boven onderhoud met de lamivudinetherapie. Vandaar dat het handhaven van de lamivudinetherapie, ondanks het optreden van M184V-mutatie, slechts in overweging genomen dient te worden wanneer geen andere actieve NRTI's beschikbaar zijn.

Kruisresistentie door de M184V RT is beperkt tot de klasse van nucleoside-remmers. Zidovudine en stavudine blijven hun antivirale activiteit behouden bij lamivudineresistente hiv-1. Abacavir blijft zijn antivirale activiteit behouden bij lamivudineresistente hiv-1, die enkel de M184V-mutatie vertoont. De M184V RT-mutant toont een minder dan viervoudige vermindering in gevoeligheid voor didanosine; de klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend. *In vitro* gevoeligheidstesten zijn niet gestandaardiseerd en de resultaten kunnen volgens de gebruikte methodologie variëren.

Lamivudine vertoont een lage cytotoxiciteit voor perifere bloedlymfocyten, voor de lymfocyt en monocyt-macrofaag cellijnen en voor verschillende beenmerg stamcellen *in vitro*.

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 11 van 18

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies vertoont lamivudine in combinatie met zidovudine een afname van de hiv-1 virale lading en een toename van de CD4-cellen. Gegevens van klinische eindpunten geven aan dat de combinatie van lamivudine en zidovudine resulteert in een significante verlaging van het risico op de verdere ontwikkeling van de ziekte en sterfelijkheid.

Gegevens uit klinische studies tonen aan dat lamivudine plus zidovudine het ontstaan van zidovudine-resistente isolaten vertraagt bij individuen die niet eerder een antivirale therapie hebben ontvangen.

Lamivudine wordt wijd gebruikt als onderdeel van antiretrovirale combinatietherapie samen met andere anti-retrovirale middelen van dezelfde klasse (nucleoside reverse transcriptaseremmers) of van andere klassen (proteaseremmers, niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers).

Bewijsmateriaal verkregen uit klinische studies met pediatrische patiënten die lamivudine met andere antiretrovirale geneesmiddelen kregen toegediend (abacavir, nevirapine/efavirenz of zidovudine) heeft aangetoond dat het bij pediatrische patiënten waargenomen resistentieprofiel vergelijkbaar is met dat bij volwassenen in termen van de gedetecteerde genotypische substituties en hun relatieve frequentie.

Kinderen die in klinische studies lamivudinedrank gelijktijdig kregen met andere antiretrovirale dranken ontwikkelden frequenter virale resistentie dan kinderen die tabletten kregen (zie de beschrijving van de klinische ervaring in de pediatrische patiënten (ARROW studie) en rubriek 5.2).

Antiretrovirale combinatietherapie die lamivudine bevat is effectief bij zowel antiretrovirale-naïeve patiënten als bij patiënten die de virussen vertonen met M184V-mutaties.

De relatie tussen de *in vitro* gevoeligheid van het hiv voor lamivudine en de klinische respons voor lamivudine-bevattende therapie wordt verder onderzocht.


Lamivudine is met een dosis van 100 mg eenmaal daags ook doeltreffend bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische HBV-infectie (voor details van de klinische studies, zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van lamivudine 100 mg). Echter, bij de behandeling van de hiv-infectie is enkel een dagelijkse dosis van 300 doeltreffend bevonden.

Lamivudine is niet specifiek onderzocht bij patiënten met hiv die ook geïnfecteerd waren met HBV.

*Eenmaal daagse dosering (300 mg eenmaal daags):* een klinische studie heeft geen inferioriteit aangetoond tussen lamivudine eenmaal daags en lamivudine tweemaal daags bevattende regimes. Deze resultaten zijn verkregen in een antiretroviraal-naïeve populatie, die voornamelijk bestond uit asymptomatische hiv patiënten (CDC stadium A).

### Pediatrische patiënten

Binnen een gerandomiseerde, multicentre, gecontroleerde studie van met hiv geïnfecteerde pediatrische patiënten werd een gerandomiseerde vergelijking gemaakt van een regime met onder meer een eenmaal daagse vs. een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine. 1.206

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 12 van 18


pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar oud werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) en kregen een dosering volgens een indeling op lichaamsgewicht die is gebaseerd op aanbevelingen uit behandelrichtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Na 36 weken behandeling met een regime dat onder meer uit een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine bestond, werden 669 geschikte personen gerandomiseerd om óf door te gaan met tweemaal daags abacavir en lamivudine óf over te gaan naar eenmaal daags abacavir en lamivudine gedurende tenminste 96 weken. Hierbij dient te worden opgemerkt dat van deze studie geen klinische gegevens beschikbaar waren van kinderen jonger dan 1 jaar oud. De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel:

**Virologische respons gebaseerd op een plasma hiv-1 RNA van minder dan 80 kopieën/ml op week 48 en week 96 bij de eenmaal daagse versus tweemaal daagse abacavir + lamivudine randomisering in ARROW (waargenomen analyse)**

	Tweemaal daags N (%)	Eenmaal daags N (%)
<b>Week 0 (na ≥ 36 weken behandeling)</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-4,8% (95% BI -11,5% tot +1,9%), p=0,16	
<b>Week 48</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-1,6% (95% BI -8,4% tot +5,2%), p=0,65	
<b>Week 96</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-2,3% (95% BI -9,3% tot +4,7%), p=0,52	

In een farmacokinetiekstudie (PENTA 15) gingen vier virologisch gecontroleerde personen jonger dan 12 maanden oud over van tweemaal daags abacavir plus lamivudinedrank naar een eenmaal daags regime. Drie personen hadden een ondetecteerbare viral load en één persoon had een plasma hiv-RNA van 900 kopieën/ml op week 48. Bij deze personen werden geen veiligheidsrisico's waargenomen.

Van de groep met eenmaal daags gedoseerd abacavir + lamivudine werd aangetoond dat deze niet inferieur is aan de tweemaal daags groep op basis van de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteits marge van -12%, voor zowel het primaire eindpunt van <80 kopieën/ml op week 48 als op week 96 (secundaire eindpunt) en alle andere geteste drempels (<200 kopieën/ml, <400 kopieën/ml, <1.000 kopieën/ml), die allemaal ruim binnen deze niet-inferioriteitsmarge vielen. Het testen van subgroep analyses op heterogeniteit van eenmaal vs. tweemaal daags toonde geen significant

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 13 van 18

effect aan door geslacht, leeftijd of viral load bij de randomisatie. De conclusies ondersteunen niet-inferioriteit ongeacht de analysemethode.

Ten tijde van de randomisatie voor eenmaaldaagse versus tweemaaldaagse dosering (week 0) hadden die patiënten die tabletformuleringen hadden gekregen een hogere mate van suppressie van de viral load dan diegenen die op enig moment een formulering van welke oplossing dan ook hadden gekregen. Deze verschillen zijn waargenomen in elke verschillende bestudeerde leeftijdsgroep. Dit verschil in de mate van suppressie tussen tabletten en oplossingen hield aan tot en met week 96 met een eenmaaldaagse dosering.

### Percentages personen in de eenmaaldaagse versus tweemaaldaagse abacavir-lamivudine randomisatie in ARROW met plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: subgroepanalyse per formulering


	Tweemaal daags Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: n/N (%)	Eenmaal daags Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml: n/N (%)
Week 0 (na 36 weken behandeling)		
Elk op orale oplossing gebaseerd regime op enig moment	14/26 (54)	15/30 (50)
Alle op tabletten gebaseerde regimes door de gehele periode	236/305 (77)	222/305 (73)
Week 96		
Elk op orale oplossing gebaseerd regime op enig moment	13/26 (50)	17/30 (57)
Alle op tabletten gebaseerde regimes door de gehele periode	221/300 (74)	213/301 (71)

Er werden genotypische resistentie-analyses uitgevoerd op monsters met een plasma hiv-1 RNA >1000 kopieën/ml. Er werden meer gevallen van resistentie gedetecteerd bij patiënten die de lamivudine oplossing hadden gekregen, in combinatie met andere antiretrovirale oplossingen, vergeleken met patiënten die vergelijkbare doseringen in tabletformuleringen hadden gekregen. Dit is consistent met de lagere mate van antivirale suppressie die bij deze patiënten is waargenomen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Lamivudine wordt goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal en de biologische beschikbaarheid van oraal lamivudine bij volwassenen is normaal tussen 80 en 85%. Na orale toediening is de gemiddelde tijd ( $t_{max}$ ) die nodig is om de maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) te bereiken ongeveer een uur. Gebaseerd op gegevens uit een studie bij vrijwilligers en bij therapeutische doseringen van 150 mg tweemaal daags, bedroeg de gemiddelde (variabiliteitscoëfficiënt: CV) "steady state"  $C_{max}$  en  $C_{min}$  van lamivudine in het plasma respectievelijk 1,2 microgram/ml (24%) en 0,09 microgram/ml (27%). De gemiddelde (CV) AUC voor lamivudine over een doseringsinterval van

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Rev.nr. 2210    Pag. 14 van 18

12 uur is 4,7 microgram.u/ml (18%). Bij een therapeutische dosering van 300 mg eenmaal daags bedraagt de gemiddelde (CV) "steady state"  $C_{max}$  en  $C_{min}$  en 24 uren AUC respectievelijk 2,0 microgram/ml (26%), 0,04 microgram/ml (34%) en 8,9 microgram.u/ml (21%).

De 150 mg tablet is bio-equivalent en dosis-proportioneel met de 300 mg tablet wat betreft de  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$ , en  $t_{max}$ . Toediening van lamivudine tabletten is bioequivalent aan lamivudine drank wat betreft de  $AUC_{\infty}$  en de  $C_{max}$  bij volwassenen. Verschillen in absorptie zijn waargenomen bij volwassen en pediatrische patiënten (zie Speciale patiëntengroepen).

Gelijktijdige toediening van lamivudine met voedsel resulteert in een vertraging van de  $t_{max}$  en een verlaging van de  $C_{max}$  (afname van 47%). De biologische beschikbaarheid van lamivudine (gebaseerd op een AUC) wordt echter niet beïnvloed.

Het is niet te verwachten dat toediening van fijnge maakte tabletten met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of vloeistof impact heeft op de farmaceutische kwaliteit en daarom is niet te verwachten dat dit het klinische effect verandert. Deze conclusie is gebaseerd op de fysisch-chemische en farmacokinetische gegevens in de veronderstelling dat de patiënt de tablet volledig fijnmaakt, voor 100% overbrengt in het voedsel of de vloeistof, en dit onmiddellijk inneemt.

Tegelijkertijd toedienen van zidovudine resulteert in een toename van 13% in de beschikbaarheid van zidovudine en een toename van 28% in piekplasmaconcentraties. Dit wordt niet van betekenis geacht voor de veiligheid van patiënten en doseringsaanpassingen zijn derhalve niet nodig.

#### Distributie

Uit intraveneuze studies blijkt het gemiddeld verdelingsvolume 1,3 l/kg te zijn. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,32 l/h/kg, die voornamelijk via de nieren plaatsvindt (>70%) via organisch kationentransport.


Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutisch doseringsgebied en het is beperkt gebonden aan het voornaamste plasma-eiwitalbumine (<16% - 36% aan serumalbumine in *in vitro* studies).

Beperkte gegevens laten zien dat lamivudine in het centraal zenuwstelsel doordringt en de cerebrospinale vloeistof (CSV) bereikt. De gemiddelde verhouding CSV/serum-lamivudine-concentratie 2-4 uur na orale toediening was ongeveer 0,12. De werkelijke mate van doordringing of de relatie met klinische werkzaamheid is onbekend.

#### Biotransformatie

De plasma-lamivudine-halfwaardetijd is na orale toediening 18 tot 19 uur en de actieve stof, intracellulair lamivudine trifosfaat, heeft in cellen een verlengde terminale halfwaardetijd (16 tot 19 uur). Bij 60 gezonde volwassen vrijwilligers is aangetoond dat de steady-state van 300 mg lamivudine eenmaal daags farmacokinetisch equivalent is aan lamivudine 150 mg tweemaal daags met betrekking tot de  $AUC_{24}$  en  $C_{max}$  van het intracellulaire trifosfaat.

Lamivudine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden via renale excretie.

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210 Pag. 15 van 18	

De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties van lamivudine met andere geneesmiddelen is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5-10%) en de geringe plasma-eiwitbinding.

#### Eliminatie

Studies bij patiënten met nierinsufficiëntie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Een aanbevolen doseringsregime voor patiënten met een creatinineklaring onder de 50 ml/min is weergegeven in de doseringsrubriek (zie rubriek 4.2).

Een interactie met trimethoprim, een bestanddeel van co-trimoxazol, veroorzaakt bij therapeutische doses een 40% toename in de beschikbaarheid van lamivudine. Een doseringsaanpassing is niet noodzakelijk, tenzij de patiënt ook nierinsufficiëntie heeft (zie rubrieken 4.5 en 4.2). Toediening van co-trimoxazol met lamivudine aan patiënten nierinsufficiëntie moet zorgvuldig worden beoordeeld.

#### Speciale patiëntengroepen


*Kinderen:* De absolute biologische beschikbaarheid van lamivudine (ongeveer 58-66%) was verminderd bij kinderen jonger dan 12 jaar. Bij kinderen leverde het gelijktijdig toedienen van tabletten met andere antiretrovirale tabletten een hogere plasma-lamivudine AUC<sub>∞</sub> en C<sub>max</sub> op dan het gelijktijdig toedienen van drank met andere antiretrovirale dranken. Kinderen die lamivudinedrank krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een plasma-lamivudine blootstelling binnen het waardenbereik dat bij volwassenen is waargenomen. Kinderen die lamivudine tabletten krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een hogere plasma-lamivudine blootstelling dan kinderen die de drank krijgen omdat hogere mg/kg doseringen met de tabletformulering worden toegediend en de tabletformulering een hogere biologische beschikbaarheid heeft (zie rubriek 4.2). Pediatriche farmacokinetiekstudies met zowel de drank als de tablet-formulering hebben aangetoond dat eenmaal daagse dosering een AUC<sub>0-24</sub> geeft die equivalent is aan een tweemaal daagse dosering van dezelfde dagelijkse dosis.

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten jonger dan drie maanden. In neonaten van 1 week oud is de klaring van oraal lamivudine minder dan bij pediatriche patiënten, hetgeen waarschijnlijk het gevolg is van een onvolgroeide nierfunctie en een variabele absorptie. Teneinde een vergelijkbare blootstelling te krijgen voor volwassenen en kinderen is een geschikte dosering bij neonaten daarom 4 mg/kg/dag. Schattingen van de glomerulaire filtratie suggereren dat om een overeenkomstige blootstelling bij volwassenen en kinderen te krijgen, een geschikte dosis voor kinderen vanaf 6 weken 8 mg/kg/dag zou zijn.

Farmacokinetische gegevens werden ontleend aan 3 farmacokinetiekstudies (PENTA 13, PENTA 15 en ARROW PK substudie) waarin kinderen jonger dan 12 jaar oud waren toegelaten. De gegevens zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

#### **Samenvatting van de steady-state plasma-lamivudine AUC (0-24) (microgram.uur/ml) en statistische vergelijkingen van eenmaal daagse en tweemaal daagse orale toediening in de studies**

Studie	Leeftijdsgroep	Lamivudine 8	Lamivudine 4	Eenmaal-versus
--------	----------------	--------------	--------------	----------------

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Rev.nr. 2210	Pag. 16 van 18

		mg/kg eenmaal daagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	mg/kg tweemaal daagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Tweemaal daags Vergelijking GLS gemiddelde ratio (90% BI)
ARROW PK Substudie Deel 1	3 tot 12 jaar (N=35)	13,0 (11,4, 14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 tot 12 jaar (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1.21)
PENTA 15	3 tot 36 maanden (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

In de PENTA 15 studie zijn de geometrisch gemiddelde plasma-lamivudine AUCs (0-24) (95% BI) van de vier personen jonger dan 12 maanden oud die overgaan van een tweemaal daags naar een eenmaal daags regime (zie rubriek 5.1) 10,31 (6,26, 17,0) microgram.uur/ml bij de eenmaal daagse dosering en 9,24 (4,66, 18,3) microgram.uur/ml bij de tweemaal daagse dosering. *Zwangerschap*: na orale toediening was de farmacokinetiek van lamivudine in de late zwangerschap vergelijkbaar met die van niet-zwangere vrouwen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dier toxiciteitstudies gaf toediening van lamivudine in zeer hoge dosering geen belangrijke orgaan toxiciteit. Bij de hoogste doseringen werden kleine effecten gezien op indicatoren voor lever- en nierfuncties samen met zo nu en dan een afname in levergewicht. Klinisch relevante effecten waren een reductie in het aantal rode bloedlichamen en neutropenie.


Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde, zoals vele nucleoside-analogen, activiteit in een *in vitro* cytogenetische test en de muis-lymfoomtest. Lamivudine was *in vivo* niet genotoxisch in doses die resulteren in een plasmaconcentratie van ongeveer 40-50 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.

Een transplacentaire genotoxiciteitsstudie werd uitgevoerd bij apen waarbij zidovudine alleen werd vergeleken met de combinatie van zidovudine en lamivudine bij blootstellingen equivalent aan die van mensen. Deze studie toonde aan dat bij foetussen, die *in utero* werden blootgesteld aan doses van de combinatie, er een hogere graad van inbouw van nucleoside-analogen was in het DNA van meerdere foetale organen en toonde aan dat er evidentie is voor meer telomeerverkorting dan bij diegene die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische betekenis van deze bevindingen is onbekend.

De langetermijn resultaten van carcinogeniteitstudies bij ratten en muizen lieten geen enkele voor de mens relevante carcinogene potentie zien.

In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten is aangetoond dat lamivudine geen effect had op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.



Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Rev.nr. 2210      Pag. 17 van 18

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

**Tabletkern:**

Microkristallijne cellulose (E460)  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Magnesiumstearaat (E572)

**Filmomhulling:**

Hypromellose (E464)  
Macrogol (400)  
Titanium dioxide (E171)  
Polysorbaat 80 (E433)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

4 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lamivudine Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in heldere PVC/Aclar – Aluminium folie blisterverpakking en HDPE-fles met polypropyleen sluiting .

**Blisterverpakking:** 1, 14, 30, 60, 120 en 500 filmomhulde tabletten

**Flesverpakking:** 60 en 500 filmomhulde tabletten


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1

Lamivudine Aurobindo 150 mg filmomhulde tabletten	RVG 110409	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Rev.nr. 2210    Pag. 18 van 18

3741 LN, Baarn  
Nederland

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

RVG 110409

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 2012  
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.6: 22 december 2022