

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine Sandoz 100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lamivudine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 174,00 mg isomalt (E953).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten met een afmeting van 12 x 6 mm, met “37” aan de ene kant en “I” aan de andere kant ingegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lamivudine Sandoz 100 mg is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met:

- gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serumalanineaminotransferase- (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 Lamivudine Sandoz 100 mg moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis B.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering voor Lamivudine Sandoz is 100 mg 1x 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 onbekend.

- 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 tenminste 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 Sandoz 100 mg 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) gemuteerd 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).

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

Bijzondere patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

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

Tabel 1: Dosering van Lamivudine Sandoz 100 mg bij patiënten met verminderde renale klaring

Creatinineklaring ml/min	Eerste dosis lamivudine- 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)

* Lamivudine-drank bevattende 5 mg/ml lamivudine.

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.

Leverinsufficiëntie

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

Ouderen

Bij ouderen 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 Lamivudine Sandoz 100 mg bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.4 en 5.1 maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Lamivudine Sandoz 100 mg kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

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 werden deze toenames van serum-ALAT in het algemeen niet vergezeld door

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 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 serum-ALAT en het opnieuw verschijnen van HBV-DNA. In gecontroleerde fase III-studies 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 bilirubinstijgingen was echter laag en vergelijkbaar in beide behandelingsarmen (zie tabel 3 in rubriek 5.1). Bij de patiënten die met lamivudine waren behandeld, vond de meerderheid van de ALAT-stijgingen plaats tussen 8 en 12 weken na de behandeling. De meeste gebeurtenissen waren zelflimiterend, er zijn echter enkele gevallen met fatale afloop waargenomen. Indien de behandeling met Lamivudine Sandoz 100 mg wordt gestaakt, dienen patiënten periodiek zowel klinisch als door middel van de 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 virusreproductie. 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. Laboratoriumwaarden 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 tekenen van leverinsufficiëntie vertonen gedurende of na de behandeling moeten zo vaak als nodig is 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 variabele mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij baby's 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 is niet aangetoond bij patiënten die tegelijkertijd geïnfecteerd zijn met hepatitis D of met hepatitis C en voorzichtigheid is geboden.

Immunosuppressieve behandelingen

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

Controle

Gedurende de behandeling met Lamivudine Sandoz 100 mg moeten patiënten regelmatig gecontroleerd worden. Serum-ALAT- en HBV-DNA-waarden moeten elke 3 maanden gecontroleerd worden. In 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 lamivudine of de combinatie lamivudine/zidovudine, dient de dosering van lamivudine die wordt voorgeschreven voor HIV-infecties (meestal 150 mg 2x daags in combinatie met andere anti-retrovirale therapieën) te worden gehandhaafd. Bij patiënten die ook zijn geïnfecteerd met HIV en geen anti-retrovirale therapie nodig hebben, is er een risico van HIV-mutatie wanneer uitsluitend lamivudine wordt gebruikt in de behandeling van chronische hepatitis B.

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 dient 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.

Lamivudine Sandoz 100 mg bevat 174,00 mg isomalt.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Interacties met andere geneesmiddelen

Lamivudine Sandoz 100 mg 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).

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 van de onveranderde 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 en sulfamethoxazol. Echter, een doseringsaanpassing van lamivudine is niet nodig, tenzij de patiënt nierinsufficiëntie heeft.

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).

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 Lamivudine Sandoz 100 mg niet gelijktijdig worden toegediend met andere cytidine analoge, zoals emtricitabine. Bovendien mag Lamivudine Sandoz 100 mg niet gebruikt worden met andere lamivudinebevattende 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 lamivudine 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

Dierstudies 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. Lamivudine Sandoz 100 mg kan tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer 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.

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

Borstvoeding

De serumconcentraties van lamivudine in kinderen die borstvoeding kregen van moeders die voor HIV behandeld werden, zijn erg laag (minder dan 4% van de serumconcentraties in de moeder); deze gegevens zijn gebaseerd op meer dan 200 moeder/kind-paren die behandeld werden voor HIV. Deze serumconcentraties in 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 in het kind te reduceren.

Vruchtbaarheid

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

Mitochondriale disfunctie

Van 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 baby's 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 meest 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

Bijwerkingen zijn hieronder opgesomd volgens 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 worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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, echter enkele gevallen met een fatale afloop zijn waargenomen (zie rubriek 4.4).	
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Rash, pruritis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	

Vaak	Verhoging van CPK-waarden
Vaak	Spieraandoeningen, inclusief myalgie en krampen*
Niet bekend	Rabdomyolyse

* In fase III-studies 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 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toediening van lamivudine in zeer hoge doseringen in acute dierstudies resulteerde niet in enige orgaan toxiciteit. Beperkte gegevens zijn beschikbaar over de consequenties van inname van acute overdoses bij mensen. Er traden geen fataliteiten op en patiënten herstelden. Geen specifieke tekenen of symptomen zijn geïdentificeerd na een overdosis.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Lamivudine wordt zowel in geïnficeerde als in niet-geïnficeerde 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 ervaring

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 (HBeAg-verlies en HBeAb-detectie met 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 Histologic Activity 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-gemuteerd HBV vertoonden 41/82 (50%) van de patiënten een verbetering ten aanzien van leverontsteking, bij patiënten zonder YMDD-gemuteerd HBV was dat 40/56 (71%). Verbetering ten aanzien van de vorming van fibrosebandjes kwam voor bij 19/30 (63%) van de patiënten zonder de YMDD-mutant en bij 22/44 (50%) van de 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 toestand voor behandeling. Progressie naar cirrose kwam voor bij 4/68 (6%) van de 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 durende behandelingsperiode 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

<i>YMDD gemuteerd HBV-status</i>	Patienten, % (no.)	
	YMDD¹	Niet-YMDD¹
<u>HBeAg seroconversie</u>		
Alle patiënten	38 (15/40)	72 (13/18)
▪ Baseline ALAT \leq 1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
▪ Baseline ALAT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>HBV-DNA onder detectielimiet</u>		
▪ Baseline ³	5 (2/40)	6 (1/18)
▪ Week 260 ⁴		
◦ negatief	8 (2/25)	0
◦ positief < baseline	92 (23/25)	100 (4/4)
◦ positief > baseline	0	0
<u>ALAT normalisatie</u>		
▪ Baseline		
◦ normaal	28 (11/40)	33 (6/18)
◦ boven normaal	73 (29/40)	67 (12/18)
▪ Week 260		
◦ normaal	46 (13/28)	50 (2/4)
◦ boven normaal < baseline	21 (6/28)	0
◦ boven normaal > baseline	32 (9/28)	50 (2/4)

¹ Patiënten aangeduid als ‘YMDD-mutant’ waren diegenen die \geq 5% YMDD-gemuteerd 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 YMDD-gemuteerd HBV gaf 18/39 (46%) een verbetering te zien in de necrotische ontstekingsactiviteit en 9/39 (23%) een verslechtering. Bij patiënten zonder de mutant gaf 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-studie 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 ontvangen. 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*	
	Lamivudine	Placebo
ALAT \geq 2 x basiswaarde	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALAT \geq 3 x basiswaarde†	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALAT \geq 2 x basiswaarde en absolute ALAT > 500 IU/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALAT \geq 2 x basiswaarde; en bilirubine > 2 x ULN en \geq 2 x basiswaarde	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

* Elke patiënt kan in één of meer groepen vertegenwoordigd zijn

† 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 gedisccontinueerd trad bij het grootste deel van de patiënten (70%) weer virusreproductie 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 twee jaar behandeling ALAT-normalisatie op en zakten de HBV-DNA-waarden tot onder de detectielimiet bij respectievelijk 30/69 (43%) en 32/68 (47%) van de patiënten, daarnaast trad een verbetering op van de necrotische ontstekingscore bij 18/49 (37%) van de patiënten. Bij patiënten zonder YMDD-gemuteerd HBV vertoonden 14/22 (64%) een verbetering van de necrotische ontstekingscore en 1/22 (5%) van de patiënten vertoonden een verslechtering in vergelijking met de toestand voor behandeling. Bij patiënten met de mutant vertoonden 4/26 (15%) van de patiënten een verbetering van de necrotische ontstekingscore en 8/26 (31%) van de 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 YMDD-gemuteerd HBV en het effect op de behandelingsrespons

Lamivudine monotherapie resulteert in de selectie van YMDD-gemuteerd HBV bij ongeveer 24% van de patiënten na een jaar therapie, oplopend tot 69% na 5 jaar therapie. Ontwikkeling van de YMDD-mutant 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-gemuteerd 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 YMDD-gemuteerd 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 log₁₀ kopieën/ml in vergelijking met een gemiddelde toename van 0,3 log₁₀ 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-upstudie 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 samengaannde immunosuppressie was de mate van ontstaan van YMDD-gemuteerd HBV na 52 weken behandeling hoger (36% - 64%) in de levertransplantatiepopulatie dan in de immunocompetente CHB-patiënten (14% - 32%).

Veertig patiënten (HBeAg-negatief of HBeAg-positief) met of een gedecompenseerde leveraandoening of een recidiverende HBV na een levertransplantatie en een YMDD-mutant werden ingesloten in de open label arm van onderzoek NUC20904. Toevoeging van 10 mg adefovir-dipivoxil 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 log₁₀ kopieën/ml. Er werd ook een verbetering van de leverfunctie gezien na een jaar therapie. Deze mate van virale onderdrukking bleef behouden (follow-upstudie 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 ontlennen.

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-gemuteerd 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.

Ervaring bij kinderen en adolescenten

Lamivudine is toegediend bij kinderen en adolescenten in een placebo gecontroleerde studie in 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-seroconversie (verlies van HBeAg en HBV-DNA met HBeAb-detectie) tussen de placebobehandeling en de lamivudinebehandeling was niet 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 YMDD-gemuteerd HBV was vergelijkbaar met de incidentie die werd gevonden in volwassenen, variërend van 19% in week 52 oplopend tot 45% bij patiënten die continu behandeld waren gedurende 24 maanden.

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. Bij therapeutische doseringen van bijvoorbeeld 100 mg 1 x daags is de C_{max} in de orde van 1,1 - 1,5 $\mu\text{g/ml}$ en de laagste spiegels waren 0,015 - 0,020 $\mu\text{g/ml}$.

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. Lamivudine kan daarom met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie

Uit intraveneuze studies blijkt het gemiddeld verdelingsvolume 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 cerebrale vloeistof (CSV) bereikt. De gemiddelde verhouding CSV/serum-lamivudineconcentratie 2-4 uur na orale toediening was ongeveer 0,12.

Metabolisme

Lamivudine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden via renale excretie.

De waarschijnlijkheid van metabole genesmiddelinteracties van lamivudine met andere

genesmiddelen is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5-10%) en de geringe plasmaeiwitbinding.

Eliminatie

De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,3 l/u/kg. De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd van lamivudine is 5 tot 7 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 nierinsufficiëntie 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 leverinsufficiëntie. Beperkte gegevens van patiënten die een levertransplantatie ondergaan laten zien dat een leverinsufficiëntie geen significant effect heeft op de farmacokinetiek van lamivudine, tenzij het gepaard gaat met nierinsufficiëntie.

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 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. De effecten werden niet vaak gezien in klinische studies.

Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde, zoals vele nucleosideanalogen, 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 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 langetermijnresultaten van carcinogeniteitstudies bij ratten en muizen lieten geen enkele voor de mens relevante carcinogene potentie zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Isomalt (E953)
Crospovidon type A
Magnesiumstearaat (E572)

Tabletomhulling:

Hypromellose 6cp (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 400
Polysorbaat 80 (E433)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in Alu//OPA/Alu/PVC blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 120 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 111998

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2013

Datum van laatste verlenging: 9 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5, 6.5 en 6.6: 31 mei 2019