

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zeffix 100 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lamivudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet)

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

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

- gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanine-aminotransferase (ALAT) spiegels en histologische tekenen van actieve leverontsteking en/of fibrose. Starten met een lamivudinebehandeling moet alleen overwogen worden wanneer het gebruik van een alternatief antiviraal middel met een hogere genetische barrière tegen resistentie niet mogelijk of niet geschikt is (zie rubriek 5.1)
- gedecompenseerde leverziekte in combinatie met een tweede middel zonder kruisresistentie tegen lamivudine (zie rubriek 4.2).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

#### Dosering

##### *Volwassenen*

De aanbevolen dosering voor Zeffix is 100 mg eenmaaldaags.

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 ten minste totdat HBs seroconversie optreedt of totdat er verlies van werkzaamheid is vastgesteld. Bij verlengde behandeling wordt regelmatige evaluatie aangeraden om te bevestigen dat voortzetting van de gekozen behandeling juist is voor de patiënt.
- Bij patiënten met gedecompenseerde leveraandoeningen of cirrose en bij patiënten met een getransplanteerde lever wordt staken van de behandeling niet aangeraden (zie rubriek 5.1).

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

#### *Klinische resistentie*

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

Voor de behandeling van patiënten die ook zijn geïnfecteerd met het hiv-virus 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

##### *Verminderde nierfunctie*

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

Tabel 1: Dosering van Zeffix bij patiënten met verminderde renale klaring

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

\* Zeffix drank die 5 mg/ml lamivudine bevat

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

### *Verminderde leverfunctie*

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

### *Ouderen*

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

### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Zeffix kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Exacerbaties van hepatitis

#### *Exacerbaties tijdens de behandeling*

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

Virale HBV-subpopulaties met een verminderde gevoeligheid voor lamivudine (YMDD-mutant van HBV) zijn geïdentificeerd na langdurige therapie. Bij sommige patiënten kan de ontwikkeling van de YMDD-mutant van HBV leiden tot verergering van hepatitis wat voornamelijk wordt gedetecteerd door een verhoogd serum-ALAT en het opnieuw verschijnen van HBV-DNA (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die de YMDD-mutant van HBV hebben, moet een verandering naar of toevoeging van een alternatief middel, zonder kruisresistentie tegen lamivudine, gebaseerd op therapeutische richtlijnen, overwogen worden (zie rubriek 5.1).

#### *Exacerbaties na stopzetting van de behandeling*

Acute exacerbatie van hepatitis is waargenomen bij patiënten die gestopt zijn met hun hepatitis B-therapie; dit wordt doorgaans ontdekt door stijging van het serum-ALAT en het opnieuw verschijnen van HBV-DNA. In gecontroleerde fase III-onderzoeken waarbij in de follow-up geen actieve behandeling plaatsvond, was de incidentie van ALAT-stijgingen (meer dan drie keer de uitgangswaarde) na de behandeling hoger bij de patiënten behandeld met lamivudine (21%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (8%). Het aantal patiënten dat na de behandeling deze stijgingen had in combinatie met 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 het merendeel van de ALAT-stijgingen plaats tussen 8 en 12 weken na de behandeling. De meeste gebeurtenissen waren spontaan reversibel, er zijn echter enkele gevallen met fatale afloop

waargenomen. Indien de behandeling met Zeffix wordt gestaakt, dienen patiënten periodiek zowel klinisch als door middel van serum-leverfunctietesten (ALAT en bilirubinespiegels) te worden gecontroleerd gedurende ten minste 4 maanden, en daarna op klinische indicatie.

#### *Exacerbaties bij patiënten met gedecompenseerde cirrose*

Patiënten die een transplantatie ondergaan of een gedecompenseerde cirrose hebben, lopen een groter risico op actieve 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. Laboratoriumparameters die moeten worden gecontroleerd zijn (minimaal) serum-ALAT, bilirubine, albumine, stikstofureum in het bloed, creatinine en virologische status: HBV-antigeen/antilichaam, en, waar mogelijk, serum HBV-DNA-concentraties. Patiënten die verschijnselen van leverinsufficiëntie vertonen gedurende of na de behandeling moeten, indien nodig, vaker worden gecontroleerd.

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

#### Mitochondriale disfunctie

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

#### Pediatrische patiënten

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

#### Hepatitis D of hepatitis C

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

#### Immunosuppressieve behandelingen

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

#### Controle

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

### Hiv-co-infectie

Voor de behandeling van patiënten die ook zijn geïnfecteerd met het hiv-virus en al worden behandeld of zullen worden behandeld met 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 die 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.

### Interacties met andere geneesmiddelen

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

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

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

Het is onwaarschijnlijk dat werkzame stoffen die vooral via hetzij de actieve organische anion route of via glomerulaire filtratie worden uitgescheiden een klinisch significante interactie met lamivudine hebben. Toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg verhoogde de lamivudine blootstelling met ongeveer 40%. Lamivudine had geen effect op de farmacokinetiek van trimethoprim en sulfamethoxazol. Echter, een doseringsaanpassing van lamivudine is niet nodig, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft.

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

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

### *Emtricitabine*

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

#### *Cladribine*

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

### Mitochondriale disfunctie

Voor nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in min 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 algemeen gerapporteerde bijwerkingen waren malaise en vermoeidheid, infecties van de luchtwegen, onaangenaam gevoel aan keel en amandelen, hoofdpijn, onaangenaam gevoel en pijn in de buikstreek, misselijkheid, braken en diarree.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Alleen die bijwerkingen waarvan minstens vermoed wordt dat er een mogelijk oorzakelijk verband bestaat met lamivudine, zijn opgenomen in deze verschillende frequentiecategorieën. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), 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 frequentie categorieën 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.

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</b>	
niet bekend	trombocytopenie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
zeer zelden	lactaatacidose
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
zelden	angio-oedeem
<b>Lever- en galaandoeningen:</b>	
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).	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
vaak	rash, pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
vaak	verhoging van CPK-waarden
vaak	spieraandoeningen, inclusief myalgie en krampen*
niet bekend	rabdomyolyse

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



### Pediatrische patiënten

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

### Andere bijzondere patiëntengroepen

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

In acute dierstudies resulteerde toediening van lamivudine in zeer hoge doseringen 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. Er zijn geen specifieke verschijnselen of symptomen geïdentificeerd na zo'n overdosis.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie – antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleoside en nucleotide-reverse-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 geïnfecteerde dieren.

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

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

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

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

## Klinische 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 (verlies aan HBeAg- en HBeAb- detectie van HBV-DNA-verlies [middels conventionele assay], 16-18% van de patiënten), verbetering van histologie (38-52% van de patiënten had een vermindering van  $\geq 2$  punten in de Knodell Histologische Activiteiten Index [HAI]) en vermindering van progressie naar fibrose (bij 3-17% van de patiënten) en progressie naar cirrose.

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

In een studie naar de vervolghandeling bij Aziatische patiënten (NUCB3018) waren de HBeAg-seroconversiesnelheid en de ALAT-normalisatiesnelheid aan het einde van de 5 jaar 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 mutant status samengevat in Tabel 2.

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

<i>YMDD mutant HBV-status</i>	<b>Patienten, % (no.)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Niet-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>HBeAg seroconversie</u></b>		
- Alle patiënten	38 (15/40)	72 (13/18)
- Baseline ALAT ≤ 1 x ULN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Baseline ALAT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>HBV-DNA onder detectielimiet</u></b>		
- Baseline <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Week 260 <sup>4</sup>		
negatief	8 (2/25)	0
positief < baseline	92 (23/25)	100 (4/4)
positief > baseline	0	0
<b><u>ALAT normalisatie</u></b>		
- 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 ≥ 5% YMDD mutant HBV hadden op enig jaarlijks tijdstip gedurende de periode van 5 jaar. Patiënten die gecategoriseerd zijn als niet-YMDD mutant waren diegenen die > 95% wildtype HBV hadden op elk jaarlijks tijdstip gedurende de studieperiode van 5 jaar.
- 2 Bovenste limiet van normaalwaarde
- 3 Abbott Genostics solution hybridisation assay (LLOD < 1,6 pg/ml)
- 4 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0,7 Meq/ml)

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

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

Bij patiënten die gevolgd werden tot 16 weken na het na een jaar afbreken van de behandeling, werden frequenter verhoogde ALAT-waarden geobserveerd bij patiënten die lamivudine gekregen hadden dan bij patiënten die placebo hadden 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 IE / 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 als die bij patiënten met HBeAg-positieve CHB, met bij 71% van de patiënten een suppressie van het HBV-DNA tot onder de detectielimiet van het assay, bij 67% ALAT-normalisatie en bij 38% een verbetering in de HAI na een jaar behandeling. Wanneer de behandeling met lamivudine werd gediscontinueerd trad bij het grootste deel van de patiënten (70%) weer 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%) patiënten, daarnaast trad een verbetering op van de necrotische ontstekingscore bij 18/49 (37%) patiënten. Bij patiënten zonder de YMDD-mutant-HBV vertoonden 14/22 (64%) een verbetering van de necrotische ontstekingscore en 1/22 (5%) patiënten vertoonden een verslechtering in vergelijking met de toestand voor behandeling. Bij patiënten met de mutant vertoonden 4/26 (15%) patiënten een verbetering van de necrotische ontstekingscore en 8/26 (31%) patiënten verslechterden in vergelijking met de toestand voor behandeling. Geen van de patiënten in beide groepen gaf progressie naar cirrose te zien.

#### *Frequentie van optreden van de YMDD-mutant-HBV en het effect op de behandelingsrespons*

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

In een dubbelblinde studie met CHB-patiënten met de YMDD-mutant-HBV en een gecompenseerde leveraandoening (NUC20904), met een verminderde virologische en biochemische respons op

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

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

#### *Ervaring bij patiënten met een gedecompenseerde leveraandoening*

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

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

Veertig patiënten (HBeAg-negatief of HBeAg-positief) met 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 adefovirdipivoxil eenmaal per dag aan een behandeling met 100 mg lamivudine die al gedurende 52 weken aan de gang was, resulteerde in een mediane afname van HBV-DNA met 4,6 log<sub>10</sub> kopieën/ml. Er werd ook een verbetering van de leverfunctie gezien na een jaar therapie. Deze mate van virale onderdrukking bleef behouden (follow-up studie NUC20917) bij de gecombineerde therapie tijdens het tweede jaar van de behandeling tot week 104. De meeste patiënten hadden verbeterde markers van hun leverfunctie en bleven hier klinisch voordeel aan ontleen.

#### *Ervaring bij CHB-patiënten met voortgeschreden vorming van fibrosebandjes of cirrose*

In een placebogecontroleerde studie bij 651 patiënten met klinisch gecompenseerde CHB en histologisch aangetoonde vorming van fibrosebandjes of cirrose verminderde de behandeling met lamivudine significant (gemiddelde duur 32 maanden) de snelheid van de algehele ziektevoortgang (34/436, 7,8% voor lamivudine versus 38/215, 17,7% voor placebo, p=0,001), wat gedemonstreerd wordt met een significante vermindering van het aandeel patiënten met verhoogde Child-Pugh scores (15/436, 3,4% versus 19/215, 8,8%, p=0,023) of ontwikkeling van een hepatocellulair carcinoom (17/436, 3,9% versus 16/215, 7,4%, p=0,047). De snelheid van de algehele ziektevoortgang was hoger in de lamivudinegroep bij patiënten met aantoonbaar YMDD-mutant-HBV-DNA (23/209, 11%) in vergelijking met die zonder aantoonbaar YMDD-mutant-HBV (11/221, 5%). Hoewel ziektevoortgang bij YMDD-patiënten in de lamivudinegroep lager was dan de ziektevoortgang in de placebogroep (respectievelijk 23/209, 11% versus 38/214, 18%). Aangetoonde HBeAg-seroconversie kwam voor bij 47% (118/252) van de patiënten behandeld met lamivudine en 93% (320/345) van de patiënten behandeld met lamivudine werd HBV-DNA-negatief (VERSANT [versie 1], bDNA assay, LLOD <0,7 MEq/ml.) tijdens de studie.

### *Ervaring bij kinderen en adolescenten*

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

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

### Absorptie

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

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

### Distributie

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

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

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,3 l/u/kg. De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd van lamivudine is 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 verminderde nierfunctie laten zien dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door renale disfunctie. Een verlaging van de dosering bij patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min is nodig (zie rubriek 4.2).

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

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde, zoals vele nucleoside-analogen, activiteit in een *in vitro* cytogenetische test en de muislymfoomtest. Lamivudine was *in vivo* niet genotoxisch bij 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 blootstellingsniveaus vergelijkbaar met de niveaus die bij de mens worden bereikt, maar niet bij ratten zelfs bij zeer hoge systemische blootstelling.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

microkristallijn cellulose  
natriumzetmeelglycolaat  
magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling

methylhydroxypropylcellulose  
titaandioxide  
macrogol 400  
polysorbaat 80  
synthetisch geel en rood ijzeroxide

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doosjes met 28 of 84 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakking, voorzien van een dun laagje polyvinylchloride.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk

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

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

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

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

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

Datum van laatste herziening van de tekst:

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



## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zeffix 5 mg/ml drank

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke milliliter drank bevat 5 mg lamivudine.

### Hulpstoffen met bekend effect:

sucrose 20% g/v (4 g/20 ml)  
methylparahydroxybenzoaat (E218) 1,5 mg/ml  
propylparahydroxybenzoaat (E216) 0,18 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Drank

Helder, kleurloos tot lichtgeel van kleur.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

- gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanine-aminotransferase (ALAT) spiegels en histologische tekenen van actieve leverontsteking en/of fibrose. Starten met een lamivudinebehandeling moet alleen overwogen worden wanneer het gebruik van een alternatief antiviraal middel met een hogere genetische barrière tegen resistentie niet mogelijk of niet geschikt is (zie rubriek 5.1)
- gedecompenseerde leverziekte in combinatie met een tweede middel zonder kruisresistentie tegen lamivudine (zie rubriek 4.2)

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

#### Dosering

##### *Volwassenen*

De aanbevolen dosering voor Zeffix is 100 mg 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 ten minste totdat HBs seroconversie optreedt of totdat er verlies van werkzaamheid is vastgesteld. Bij verlengde behandeling wordt regelmatige evaluatie aangeraden om te bevestigen dat voortzetting van de gekozen behandeling juist is voor de patiënt.
- Bij patiënten met gedecompenseerde leveraandoeningen of cirrose en bij patiënten met een getransplanteerde lever wordt staken van de behandeling niet aangeraden (zie rubriek 5.1).

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

### *Klinische resistentie*

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

Voor de behandeling van patiënten die ook zijn geïnfecteerd met het hiv-virus 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 2 x daags in combinatie met andere antiretrovirale therapieën) te worden gehandhaafd.

### Bijzondere patiëntengroepen

#### *Verminderde nierfunctie*

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

Tabel 1: Dosering van Zeffix bij patiënten met verminderde renale klaring

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

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 creatinineklaring van de patiënt, er geen verdere doseringsaanpassingen nodig zijn tijdens de dialyse.

#### *Verminderde leverfunctie*

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

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Zeffix kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Exacerbaties van hepatitis

##### *Exacerbaties tijdens de behandeling*

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

Virale HBV-subpopulaties met een verminderde gevoeligheid voor lamivudine (YMDD-mutant van HBV) zijn geïdentificeerd na langdurige therapie. Bij sommige patiënten kan de ontwikkeling van de YMDD-mutant van HBV leiden tot verergering van hepatitis wat voornamelijk wordt gedetecteerd door een verhoogd serum-ALAT en het opnieuw verschijnen van HBV-DNA (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die de YMDD-mutant van HBV hebben, moet een verandering naar of toevoeging van een alternatief middel, zonder kruisresistentie tegen lamivudine, gebaseerd op therapeutische richtlijnen, overwogen worden (zie rubriek 5.1).

##### *Exacerbaties na stopzetting van de behandeling*

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

#### *Exacerbaties bij patiënten met gedecompenseerde cirrose*

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

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

#### Mitochondriale disfunctie

Voor nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in min of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij 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 bij patiënten die tegelijkertijd geïnfecteerd zijn met hepatitis D of met hepatitis C is niet vastgesteld en voorzichtigheid is geboden.

#### Immunosuppressieve behandelingen

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

#### Controle

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

### Hiv-co-infectie

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

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

### Interacties met andere geneesmiddelen

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

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

### Intolerantie voor de hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met betrekking tot fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Diabetepatiënten dienen erop te worden gewezen dat elke dosis drank (100 mg = 20 ml) 4 g sucrose bevat.

De drank bevat propyl- en methylparahydroxybenzoaat. Deze producten kunnen bij sommige patiënten allergische reacties oproepen. Deze reactie kan soms verlaat tot uiting komen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

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

Het is onwaarschijnlijk dat werkzame stoffen die vooral via hetzij de actieve organische anion route of via glomerulaire filtratie worden uitgescheiden een klinisch significante interactie met lamivudine hebben. Toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg verhoogde de lamivudine blootstelling met ongeveer 40%. Lamivudine had geen effect op de farmacokinetiek van trimethoprim

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

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

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

#### *Emtricitabine*

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

#### *Cladribine*

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

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

### Borstvoeding

De serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding kregen van moeders die voor hiv behandeld werden, zijn erg laag (minder dan 4 % van de serumconcentraties bij de moeder); deze gegevens zijn gebaseerd op meer dan 200 moeders/kinderen die behandeld werden voor hiv. Deze serumconcentraties bij kinderen nemen geleidelijk af tot niet-detecteerbare waarden wanneer de kinderen die borstvoeding krijgen 24 weken oud zijn. De totale hoeveelheid lamivudine die een kind dat borstvoeding krijgt, opneemt is erg laag en het is daarom aannemelijk dat dit zal leiden tot blootstellingen die een suboptimaal antiviraal effect tot gevolg hebben. Hepatitis B bij de moeder is geen contra-indicatie voor het geven van borstvoeding wanneer de pasgeborene adequaat behandeld wordt om hepatitis B bij de geboorte te voorkomen. Er is geen bewijs dat de lage concentratie van lamivudine in moedermelk tot bijwerkingen leidt bij kinderen die borstvoeding krijgen. Daarom kan

het geven van borstvoeding door zogende moeders die met lamivudine behandeld worden voor HBV overwogen worden, waarbij rekening gehouden moet worden met het voordeel van het krijgen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw. Wanneer er HBV-overdracht is door de moeder, ondanks adequate profylaxe, moet overwogen worden te stoppen met het geven van borstvoeding om het risico van het ontstaan van lamivudineresistente mutanten bij het kind te reduceren.

#### Vruchtbaarheid

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

#### Mitochondriale disfunctie

Voor nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in min 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 algemeen gerapporteerde bijwerkingen waren malaise en vermoeidheid, infecties van de luchtwegen, onaangenaam gevoel aan keel en amandelen, hoofdpijn, onaangenaam gevoel en pijn in de buikstreek, misselijkheid, braken en diarree.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Alleen die bijwerkingen waarvan minstens vermoed wordt dat er een mogelijk oorzakelijk verband bestaat met lamivudine, zijn opgenomen in deze verschillende frequentiecategorieën. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), 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.

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</b>	
niet bekend	trombocytopenie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
zeer zelden	lactatacidose
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
zelden	angio-oedeem
<b>Lever- en galaandoeningen:</b>	
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).	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
vaak	rash, pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
vaak	verhoging van CPK-waarden
vaak	spieraandoeningen, inclusief myalgie en krampen*
niet bekend	rabdomyolyse

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

#### Pediatrische patiënten

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

#### Andere bijzondere patiëntengroepen

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

In acute dierstudies resulteerde toediening van lamivudine in zeer hoge doseringen 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. Er zijn geen specifieke verschijnselen of symptomen geïdentificeerd na zo'n overdosis.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie – antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleoside en nucleotide-reverse-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 geïnfecteerde dieren.

Lamivudine wordt zowel in geïnfecteerde als in niet-geïnfecteerde cellen omgezet in het trifosfaat (TP) derivaat, dat de actieve vorm is van het moedermolecuul. De intracellulaire halfwaardetijd van



het trifosfaat in hepatocyten bedraagt *in vitro* 17 - 19 uur. Lamivudine-TP gedraagt zich als een substraat voor het HBV virale polymerase.

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

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

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

### Klinische 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 van de assay) (Abbott Genostics solution hybridization assay, LLOD <1,6pg/ml), normalisatie van ALAT-waarden (40 - 72% van de patiënten), inductie van HBeAg-seroconversie (verlies aan HBeAg- en HBeAb-detectie van verlies van HBV-DNA [middels conventionele assay], 16 - 18% van de patiënten), verbetering van histologie (38 - 52% van de patiënten had een vermindering van  $\geq 2$  punten in de Knodell Histologische Activiteiten Index [HAI]) en vermindering van progressie naar fibrose (bij 3 - 17% van de patiënten) en progressie naar cirrose.

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

In een studie naar de vervolgbehandeling bij Aziatische patiënten (NUCB3018) waren de HBeAg-seroconversie en de ALAT-normalisatie waarden aan het einde van de 5 jaar 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 vertoonden 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-mutant status samengevat in Tabel 2.

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

<i>YMDD mutant HBV status</i>	<b>Patienten, % (no.)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Niet-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>HBeAg seroconversie</u></b>		
- Alle patiënten	38 (15/40)	72 (13/18)
- Baseline ALAT ≤ 1 x ULN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- Baseline ALAT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>HBV-DNA onder detectielimiet</u></b>		
- Baseline <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Week 260 <sup>4</sup>		
negatief	8 (2/25)	0
positief < baseline	92 (23/25)	100 (4/4)
positief > baseline	0	0
<b><u>ALAT normalisatie</u></b>		
- 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 ≥ 5% YMDD mutant HBV hadden op enig jaarlijks meetpunt 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 normaal

3 Abbott Genostics solution hybridisation assay (LLOD < 1,6 pg/ml)

4 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0,7 Meq/ml)

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

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

Bij patiënten die gevolgd zijn tot 16 weken na het na een jaar afbreken van de behandeling, werden frequenter verhoogde ALAT-waarden geobserveerd 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 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 IE/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALAT $\geq$ 2x 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 normaal waarde)

#### *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 detectie limiet 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 gediscussieerd trad bij de meerderheid van de patiënten (70%) weer virusreproductie op. Er zijn gegevens beschikbaar van een studie naar de vervolgbehandeling bij HBeAg-negatieve patiënten (NUCAB3017 die behandeld werden 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%) patiënten, en een verbetering van de necrotische ontstekingscore bij 18/49 (37%) patiënten. Bij patiënten zonder de YMDD mutant HBV vertoonden 14/22 (64%) een verbetering van de necrotische ontstekingscore en 1/22 (5%) patiënten vertoonden een verslechtering in vergelijking met de toestand voor behandeling. Bij patiënten met de mutant vertoonden 4/26 (15%) patiënten een verbetering van de necrotische ontstekingscore en 8/26 (31%) patiënten verslechterden in vergelijking met de toestand voor behandeling. Geen van de patiënten in beide groepen gaf progressie naar cirrose te zien.

#### *Frequentie van optreden van de YMDD mutant HBV en het effect op de behandelingsrespons*

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

In een dubbelblinde studie met CHB-patiënten met de YMDD mutant HBV en een gecompenseerde leveraandoening (NUC20904), met een verminderde virologische en biochemische respons op lamivudine (n=95), resulteerde toevoeging van 10 mg eenmaal daags adefovirdipivoxil aan 100 mg lamivudine gedurende 52 weken in een gemiddelde afname van HBV-DNA van 4,6 log<sub>10</sub> kopieën/ml in vergelijking met een gemiddelde toename van 0,3 log<sub>10</sub> kopieën/ml bij die patiënten die lamivudine monotherapie kregen. Normalisatie van de ALAT-niveaus kwam voor bij 31% (14/45) van de

patiënten die gecombineerde therapie kregen versus 6% (3/47) die alleen lamivudine kregen. De virale suppressie werd met de gecombineerde therapie behouden tijdens het tweede jaar van de behandeling (follow-up-onderzoek NUC20917) tot week 104, waarbij de patiënten een continue verbetering hadden van virologische en biochemische respons.

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

#### *Ervaring bij patiënten met een gedecompenseerde leveraandoening*

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

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

Veertig patiënten (HBeAg-negatief of HBeAg-positief) met 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 adefovirdipivoxil eenmaal per dag aan een behandeling met 100 mg lamivudine die al gedurende 52 weken aan de gang was, resulteerde in een mediane afname van HBV-DNA met 4,6 log<sub>10</sub> kopieën/ml. Er werd ook een verbetering van de leverfunctie gezien na een jaar therapie. Deze mate van virale onderdrukking bleef behouden (follow-up studie NUC20917) bij de gecombineerde therapie tijdens het tweede jaar van de behandeling tot week 104. De meeste patiënten hadden verbeterde markers van hun leverfunctie en bleven hier klinisch voordeel aan ontleen.

#### *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% bij lamivudine versus 38/215, 17,7% bij placebo, p=0,001), getoond door een significante vermindering van het aandeel patiënten met verhoogde Child-Pugh scores (15/436, 3,4% versus 19/215, 8,8%, p=0,023) of ontwikkeling van een hepatocellulair carcinoom (17/436, 3,9% versus 16/215, 7,4%, p=0,047). De snelheid van de algehele ziektevoortgang was hoger in de lamivudinegroep bij patiënten met aantoonbaar YMDD-mutant-HBV-DNA (23/209, 11%) in vergelijking met die zonder aantoonbaar YMDD-mutant-HBV (11/221, 5%). Hoewel ziektevoortgang bij YMDD-patiënten in de lamivudinegroep lager was dan die in de placebogroep (respectievelijk 23/209, 11% versus 38/214, 18%). Aangevoerde 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.) gedurende de studie.

#### *Ervaring bij kinderen en adolescenten*

Lamivudine is toegediend bij kinderen en adolescenten in een placebo gecontroleerde studie bij 286 gecompenseerde CHB-patiënten met de leeftijd van 2 tot 17 jaar. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met minimaal 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 lamivudine-behandeling was niet statistisch significant in deze populatie (percentages na één jaar waren 13% [12/95] bij placebo versus 22% [42/191] bij lamivudine;  $p = 0,057$ ). De incidentie van de YMDD-mutant-HBV was vergelijkbaar met de incidentie die werd gevonden bij volwassenen, variërend van 19% (31/166) in week 52 oplopend tot 45% (53/118) bij patiënten die continu behandeld waren gedurende 24 maanden.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### Absorptie

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

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

### Distributie

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

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

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,3 l/u/kg. De waargenomen eliminatie-halfwaardetijd 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 kation transportsysteem). Renale klaring draagt voor ca. 70% bij aan de eliminatie van lamivudine.

### Speciale populaties

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

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

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde, zoals vele nucleoside-analogen, activiteit in een *in vitro* cytogenetische test en de muislymfoomtest. Lamivudine was *in vivo* niet genotoxisch bij 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 blootstellingsniveaus vergelijkbaar met de niveaus die bij de mens worden bereikt, maar niet bij ratten zelfs bij zeer hoge systemische blootstelling.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

sucrose (20 % g/v)  
methylparahydroxybenzoaat (E218)  
propylparahydroxybenzoaat (E216)  
citroenzuur (watervrij)  
propyleenglycol  
natriumcitraat  
kunstmatige aardbeiensmaak  
kunstmatige bananensmaak  
gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na eerste opening: 1 maand

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking met 240 ml lamivudine drank in een ondoorschijnende witte hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) fles met een moeilijker door kinderen te openen sluiting van polypropyleen. De verpakking bevat ook een polyethyleen passtuk voor de applicator en een 10 ml applicator voor oraal gebruik, bestaande uit een polypropyleen cilinder (met schaalverdeling in milliliters) en een polyethyleen zuiger.

De applicator voor oraal gebruik wordt bijgeleverd om nauwkeurig de voorgeschreven hoeveelheid te kunnen afmeten.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/99/114/003

### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

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

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

Datum van laatste herziening van de tekst:

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



**A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Filmomhulde tablet:

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street, Ware  
Hertfordshire  
SG12 0DJ  
Verenigd Koninkrijk

of

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polen

Drank:

Aspen Bad Oldesloe GmbH  
Industriestrasse 32-36  
23843 Bad Oldesloe  
Duitsland

of

Glaxo Operations UK Limited  
(handelend als Glaxo Wellcome Operations)  
Harmire Road  
Barnard Castle  
County Durham  
DL12 8DT  
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2011/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS 28 of 84 TABLETTEN**

**1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL**

Zeffix 100 mg filmomhulde tabletten  
lamivudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lamivudine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/99/114/001 (28 tabletten)  
EU/1/99/114/002 (84 tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

U.R.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

zeffix 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**28/84 TABLETTEN BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zeffix 100 mg tabletten  
lamivudine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Glaxo Group Ltd

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS/DRANK**

**1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL**

Zeffix 5 mg/ml drank  
lamivudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere ml drank bevat 5 mg lamivudine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat onder andere:  
suiker (sucrose), conserveermiddelen: methylparahydroxybenzoaat (E218) en  
propylparahydroxybenzoaat (E216)

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Fles bevat 240 ml drank  
De verpakking bevat een orale applicator.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
De drank 1 maand na opening van de fles niet meer gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



Bewaren beneden 25°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/99/114/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

zeffix 5 mg/ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLACON ETIKET/DRANK**

**1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL**

Zeffix 5 mg/ml drank  
lamivudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere ml drank bevat 5 mg lamivudine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat onder andere:  
suiker (sucrose), conserveermiddelen: methylparahydroxybenzoaat (E218) en  
propylparahydroxybenzoaat (E216)

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Fles bevat 240 ml drank

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
De drank 1 maand na opening van de fles niet meer gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/99/114/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

U.R.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Zeffix 100 mg filmomhulde tabletten** lamivudine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Zeffix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Zeffix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof in dit middel is lamivudine.

**Dit middel wordt gebruikt om langdurige (chronische) hepatitis B-infecties bij volwassenen te behandelen.**

Dit middel is een antiviraal geneesmiddel dat het hepatitis B-virus onderdrukt. Het middel behoort tot een groep geneesmiddelen die *nucleoside analoge reverse transcriptaseremmers (NRTI's)* worden genoemd.

Hepatitis B is een virus dat de lever infecteert, dat langdurige (chronische) infectie veroorzaakt, en dat kan leiden tot leverschade. Dit middel kan gebruikt worden bij patiënten bij wie de lever is beschadigd maar nog wel normaal functioneert (gecompenseerde leverziekte) en in combinatie met andere geneesmiddelen bij patiënten bij wie de lever is beschadigd en niet meer normaal functioneert (gedecompenseerde leverziekte).

Een behandeling met Zeffix kan de hoeveelheid hepatitis B-virus in uw lichaam verlagen. Dit zou moeten leiden tot een vermindering van de schade aan uw lever en tot een verbetering van uw leverfunctie. Niet iedereen reageert op dezelfde manier op een behandeling met dit middel. Uw arts zal met bloedtesten regelmatig controleren of uw behandeling werkt.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- ➔ **Neem contact op met uw arts** als u denkt dat dit bij u het geval is.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Sommige patiënten die dit middel of andere soortgelijke middelen gebruiken, lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen. U moet zich bewust zijn van deze extra risico's als u:

- ooit andere **leveraandoeningen**, zoals hepatitis C, heeft gehad
  - ernstig **overgewicht** heeft (dit geldt vooral als u een vrouw bent)
- ➔ **Overleg met uw arts als een van bovengenoemde punten op u van toepassing is.** Het kan zijn dat u extra controles, inclusief bloedtesten, nodig heeft wanneer u uw geneesmiddel gebruikt. **Zie rubriek 4** voor meer informatie over de risico's.

**Stop niet met het gebruik van dit middel** zonder advies aan uw arts gevraagd te hebben. Het risico bestaat namelijk dat uw hepatitis dan weer verergert. Als u stopt met het gebruik van dit middel, zal uw arts gedurende ten minste 4 maanden regelmatig controleren of er geen problemen zijn. Dit betekent dat er bloed zal worden afgenomen om te kijken of het niveau van de leverenzymen is verhoogd, wat kan wijzen op beschadiging van de lever. Zie rubriek 3 voor meer informatie over hoe dit middel moet worden gebruikt.

### **Bescherm andere mensen**

Een hepatitis B-infectie wordt verspreid via seksueel contact met iemand die de infectie heeft, of via overdracht van geïnfecteerd bloed (bijvoorbeeld door injectienaalden van elkaar te gebruiken). Dit middel zal niet voorkómen dat u de hepatitis B-infectie doorgeeft aan andere mensen. Om andere mensen te beschermen zodat deze niet geïnfecteerd worden met hepatitis B:

- **gebruik een condoom** tijdens oraal of penetrerend seksueel contact
- **vermijd het contact met bloed van iemand anders** – deel bijvoorbeeld nooit naalden met anderen

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Zeffix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of andere geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Vergeet niet uw arts of apotheker te vertellen wanneer u een nieuw geneesmiddel gaat gebruiken in de periode waarin u dit middel gebruikt.

### **De hieronder vermelde geneesmiddelen mogen niet samen met dit middel gebruikt worden:**

- andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten, middelen die worden gebruikt voor de behandeling van een **hiv-infectie** (wordt soms het aidsvirus genoemd)
  - emtricitabine, een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een **hiv- of hepatitis B-infectie**
  - cladribine, een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van **haarcelleukemie**
- ➔ **Vertel het uw arts** wanneer u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

### **Zwangerschap**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden?

- ➔ **Neem dan contact op met uw arts** over de voordelen en de risico's van het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap. Stop niet met de behandeling zonder advies van uw arts.

### **Borstvoeding**

Dit middel kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft of erover denkt borstvoeding te gaan geven:

- ➔ **Vertel het uw arts** voordat u dit middel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Door dit middel kunt u zich moe gaan voelen, wat uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

- ➔ Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines tenzij u er zeker van bent dat u er niet door wordt beïnvloed.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

**Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld.** Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Houd regelmatig contact met uw arts.**

Dit middel helpt bij het onder controle houden van uw hepatitis B-infectie. U moet dit middel iedere dag gebruiken om de infectie onder controle te houden en om te voorkomen dat uw ziekte erger wordt.

- ➔ **Houd contact met uw arts en stop niet met het gebruik van dit middel** zonder advies van uw arts.

#### **Hoeveel van dit middel moet u gebruiken?**

**De gebruikelijke dosis Zeffix is eenmaal daags een tablet (100 mg lamivudine).**

Als u nierproblemen heeft, kan het nodig zijn dat uw arts een lagere dosis voorschrijft. Er is Zeffix drank beschikbaar voor patiënten die een lagere dan de gebruikelijke dosis nodig hebben, of die geen tabletten kunnen innemen.

- ➔ **Vertel het uw arts** als dit bij u het geval is.

Als u al een ander geneesmiddel met lamivudine gebruikt voor een hiv-infectie, zal uw arts doorgaan u te behandelen met de hogere dosering (meestal tweemaal daags 150 mg), omdat de dosering van lamivudine in Zeffix (100 mg) onvoldoende is om een hiv-infectie te behandelen. Als u van plan bent uw hiv-behandeling te veranderen, bespreek deze verandering dan eerst met uw arts.

De tablet moet heel worden ingenomen, met een beetje water. U kunt dit middel met of zonder voedsel innemen.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Het per ongeluk innemen van te veel tabletten geeft waarschijnlijk geen ernstige problemen. Als u per ongeluk te veel inneemt, vertel dat dan aan uw arts of uw apotheker of neem contact op met de dichtstbijzijnde eerstehulpafdeling van een ziekenhuis voor verder advies.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u bent vergeten een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u dit bemerkt. Ga daarna door met uw gewone behandeling. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit middel zonder uw arts te raadplegen. Het risico bestaat dat uw hepatitis dan verergert (*zie rubriek 2*). Als u stopt met het gebruik van dit middel, zal uw arts gedurende ten minste 4 maanden regelmatig controleren of er geen problemen zijn. Dit betekent dat er bloed zal worden afgenomen om te kijken of het niveau van de leverenzymen is verhoogd, wat kan wijzen op beschadiging van de lever.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen die vaak gemeld werden bij klinisch onderzoek met Zeffix zijn vermoeidheid, luchtweginfecties, een onaangenaam gevoel in de keel, hoofdpijn, maagproblemen en maagpijn, misselijkheid, overgeven en diarree, verhogingen van leverenzymen en enzymen die in de spieren worden geproduceerd (*zie verderop*).

##### Allergische reacties

Deze reacties zijn zeldzaam (kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000 personen**). De symptomen hiervan zijn:

- zwelling van oogleden, gezicht of lippen
  - problemen met slikken of ademen
- **Neem onmiddellijk contact op met een arts** als u deze symptomen krijgt. **Stop met het gebruik van Zeffix.**

##### Bijwerkingen die vermoedelijk veroorzaakt worden door dit middel

**Een zeer vaak voorkomende bijwerking** (deze kan voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 personen**) die uit bloedtesten naar voren kan komen, is:

- een verhoging van het niveau van sommige leverenzymen (*transaminases*). Dit kan wijzen op een leverontsteking of leverschade.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 personen**) zijn:

- krampen en spierpijn
- huiduitslag of netelroos (bultjes) ergens op uw lichaam

**Een vaak voorkomende bijwerking** die uit bloedtesten naar voren kan komen, is:

- een verhoging van het niveau van een in de spieren geproduceerd enzym (*creatinefosfokinase*). Dit kan erop wijzen dat lichaamsweefsel is beschadigd

**Een zeer zelden voorkomende bijwerking** (kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10.000 personen**) is:

- lactatacidose (een teveel aan melkzuur in het bloed)

##### Overige bijwerkingen

Deze zijn opgetreden bij een zeer klein aantal mensen, maar de precieze frequentie ervan is onbekend.

- afbraak van spierweefsel
- een verergering van leverziekte na het staken van dit middel of tijdens de behandeling als het hepatitis B-virus resistent wordt tegen dit middel. Dit kan bij sommige patiënten fataal zijn

Een bijwerking die uit bloedtesten naar voren kan komen, is:

- een afname van het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (*trombocytopenie*)

##### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?



Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de strip na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lamivudine. Iedere filmomhulde tablet bevat 100 mg lamivudine.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat, hypromellose, titaandioxide, macrogol 400, polysorbaat 80 en synthetisch geel en rood ijzeroxide.

### Hoe ziet Zeffix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zeffix filmomhulde tabletten worden geleverd in verzegelde doordrukstrips met 28 of 84 tabletten. De tabletten zijn geelbruin van kleur, capsulevormig, biconvex en aan één kant gemerkt met "GX CG5".

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in uw land beschikbaar zijn.

### Fabrikant

GlaxoWellcome Operations  
Priory Street  
Ware  
Herts SG12 0DJ  
Verenigd Koninkrijk

of

GlaxoSmithKline  
Pharmaceuticals S.A.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polen

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Zeffix 5 mg/ml drank** lamivudine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Zeffix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Zeffix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof in dit middel is lamivudine.

**Dit middel wordt gebruikt om langdurige (chronische) hepatitis B-infecties bij volwassenen te behandelen.**

Dit middel is een antiviraal geneesmiddel dat het hepatitis B-virus onderdrukt. Het middel behoort tot een groep geneesmiddelen die *nucleoside analoge reverse transcriptaseremmers (NRTI's)* worden genoemd.

Hepatitis B is een virus dat de lever infecteert, dat langdurige (chronische) infectie veroorzaakt, en dat kan leiden tot leverschade. Dit middel kan gebruikt worden bij patiënten bij wie de lever is beschadigd maar nog wel normaal functioneert (gecompenseerde leverziekte) en in combinatie met andere geneesmiddelen bij patiënten bij wie de lever is beschadigd en niet meer normaal functioneert (gedecompenseerde leverziekte).

Een behandeling met Zeffix kan de hoeveelheid hepatitis B-virus in uw lichaam verlagen. Dit zou moeten leiden tot een vermindering van de schade aan uw lever en tot een verbetering van uw leverfunctie. Niet iedereen reageert op dezelfde manier op een behandeling met dit middel. Uw arts zal met bloedtesten regelmatig controleren of uw behandeling werkt.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

➔ **Neem contact op met uw arts** als u denkt dat dit bij u het geval is.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Sommige patiënten die dit middel of andere soortgelijke middelen gebruiken, lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen. U moet zich bewust zijn van deze extra risico's als u:

- ooit andere **leveraandoeningen**, zoals hepatitis C, heeft gehad
  - ernstig **overgewicht** heeft (dit geldt vooral als u een vrouw bent)
- ➔ **Overleg met uw arts als een van bovengenoemde punten op u van toepassing is.** Het kan zijn dat u extra controles, inclusief bloedtesten, nodig heeft wanneer u uw geneesmiddel gebruikt. **Zie rubriek 4** voor meer informatie over de risico's.

**Stop niet met het gebruik van dit middel** zonder advies aan uw arts gevraagd te hebben. Het risico bestaat namelijk dat uw hepatitis dan weer verergert. Als u stopt met het gebruik van dit middel, zal uw arts gedurende ten minste 4 maanden regelmatig controleren of er geen problemen zijn. Dit betekent dat er bloed zal worden afgenomen om te kijken of het niveau van de leverenzymen is verhoogd, wat kan wijzen op beschadiging van de lever. Zie rubriek 3 voor meer informatie over hoe dit middel moet worden gebruikt.

### **Bescherm andere mensen**

Een hepatitis B-infectie wordt verspreid via seksueel contact met iemand die de infectie heeft, of via overdracht van geïnfecteerd bloed (bijvoorbeeld door injectienaalden van elkaar te gebruiken). Dit middel zal niet voorkómen dat u de hepatitis B-infectie doorgeeft aan andere mensen. Om andere mensen te beschermen zodat deze niet geïnfecteerd worden met hepatitis B:

- **gebruik een condoom** tijdens oraal of penetrerend seksueel contact
- **vermijd het contact met bloed van iemand anders** – deel bijvoorbeeld nooit naalden met anderen

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Zeffix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of andere geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Vergeet niet uw arts of apotheker te vertellen wanneer u een nieuw geneesmiddel gaat gebruiken in de periode waarin u dit middel gebruikt.

### **De hieronder vermelde geneesmiddelen mogen niet samen met dit middel gebruikt worden:**

- andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten, middelen die worden gebruikt voor de behandeling van een **hiv-infectie** (wordt soms het aidsvirus genoemd)
  - emtricitabine, een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een **hiv- of hepatitis B-infectie**
  - cladribine, een middel dat wordt gebruikt voor de behandeling van **haarcelleukemie**
- ➔ **Vertel het uw arts** wanneer u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

### **Zwangerschap**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden?

- ➔ **Neem dan contact op met uw arts** over de voordelen en de risico's van het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap. Stop niet met de behandeling zonder advies van uw arts.

### **Borstvoeding**

Dit middel kan in de moedermelk terecht komen. Als u borstvoeding geeft of erover denkt borstvoeding te gaan geven:

- ➔ **Vertel het uw arts** voordat u dit middel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Door dit middel kunt u zich moe gaan voelen, wat uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

- Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines tenzij u er zeker van bent dat u er niet door wordt beïnvloed.

### **Zeffix bevat suiker en conserveermiddelen**

Als u diabetespatiënt bent, houd er dan rekening mee dat iedere dosis Zeffix (100 mg = 20 ml) 4 gram suiker bevat.

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Indien uw arts u heeft verteld dat u een intolerantie heeft voor bepaalde suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Sucrose kan schadelijk zijn voor uw tanden.

Dit geneesmiddel bevat ook conserveermiddelen (*parahydroxybenzoaten*) die allergische reacties kunnen veroorzaken (die eventueel verlaat tot uiting kunnen komen).

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

**Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld.** Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Houd regelmatig contact met uw arts.**

Dit middel helpt bij het onder controle houden van uw hepatitis B-infectie. U moet dit middel iedere dag gebruiken om de infectie onder controle te houden en om te voorkomen dat uw ziekte erger wordt.

- **Houd contact met uw arts en stop niet met het gebruik van dit middel** zonder advies van uw arts.

### **Hoeveel van dit middel moet u gebruiken?**

**De gebruikelijke dosering voor Zeffix is 20 ml** (100 mg lamivudine) **1 x daags.**

Als u nierproblemen heeft, kan het nodig zijn dat uw arts een lagere dosis voorschrijft.

- **Vertel het uw arts** als dit bij u het geval is.

Als u al een ander geneesmiddel met lamivudine gebruikt voor een hiv-infectie, zal uw arts doorgaan u te behandelen met de hogere dosering (meestal tweemaal daags 150 mg), omdat de dosering van lamivudine in Zeffix (100 mg) onvoldoende is om een hiv-infectie te behandelen. Als u van plan bent uw hiv-behandeling te veranderen, bespreek deze verandering dan eerst met uw arts.

U kunt dit geneesmiddel met of zonder voedsel innemen.

**Zie het diagram en de instructies na rubriek 6 van deze bijsluiter voor het afmeten en het toedienen van een dosis van dit geneesmiddel.**

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Het per ongeluk innemen van te veel van dit middel geeft waarschijnlijk geen ernstige problemen. Als u per ongeluk te veel inneemt, vertel dat dan aan uw arts of uw apotheker of neem contact op met de dichtstbijzijnde eerstehulpafdeling van een ziekenhuis voor verder advies.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u bent vergeten een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u dit bemerkt. Ga daarna door met uw gewone behandeling. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit middel zonder uw arts te raadplegen. Het risico bestaat dat uw hepatitis dan verergert (*zie rubriek 2*). Als u stopt met het gebruik van dit middel, zal uw arts gedurende ten minste 4 maanden regelmatig controleren of er geen problemen zijn. Dit betekent dat er

bloed zal worden afgenomen om te kijken of het niveau van de leverenzymen is verhoogd, wat kan wijzen op beschadiging van de lever.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen die vaak gemeld werden bij klinisch onderzoek met Zeffix zijn vermoeidheid, luchtweginfecties, een onaangenaam gevoel in de keel, hoofdpijn, maagproblemen en maagpijn, misselijkheid, overgeven en diarree, verhogingen van leverenzymen en enzymen die in de spieren worden geproduceerd (zie verderop).

##### Allergische reacties

Deze reacties zijn zeldzaam (kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000** personen). De symptomen hiervan zijn:

- zwelling van oogleden, gezicht of lippen
  - problemen met slikken of ademen
- Neem onmiddellijk contact op met een arts als u deze symptomen krijgt. **Stop met het gebruik van Zeffix.**

##### Bijwerkingen die vermoedelijk veroorzaakt worden door dit middel

**Een zeer vaak voorkomende bijwerking** (deze kan voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 personen**) die uit bloedtesten naar voren kan komen, is:

- een verhoging van het niveau van sommige leverenzymen (*transaminases*). Dit kan wijzen op een leverontsteking of leverschade.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 personen**) zijn:

- krampen en spierpijn
- huiduitslag of netelroos (bultjes) ergens op uw lichaam

**Een vaak voorkomende bijwerking** die uit bloedtesten naar voren kan komen, is:

- een verhoging van het niveau van een in de spieren geproduceerd enzym (*creatinefosfokinase*). Dit kan erop wijzen dat lichaamsweefsel is beschadigd

**Een zeer zelden voorkomende bijwerking** (deze kan voorkomen bij **maximaal 1 op de 10.000 personen**) is:

- lactatacidose (een teveel aan melkzuur in het bloed)

##### Overige bijwerkingen

Deze zijn opgetreden bij een zeer klein aantal mensen, maar de precieze frequentie ervan is onbekend.

- afbraak van spierweefsel
- een verergering van leverziekte na het staken van dit middel of tijdens de behandeling als het hepatitis B-virus resistent wordt tegen dit middel. Dit kan bij sommige patiënten fataal zijn.

Een bijwerking die uit bloedtesten naar voren kan komen, is:

- een afname van het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (*trombocytopenie*)

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket van de flacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Drank één maand na opening van de fles niet meer gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lamivudine. Iedere milliliter drank bevat 5 mg lamivudine.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), citroenzuur, propyleenglycol, natriumcitraat, kunstmatige aardbeiensmaak, kunstmatige bananensmaak, gezuiverd water.

### Hoe ziet Zeffix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zeffix drank wordt geleverd in een doos met daarin een witte polyethyleen fles met kindveilige sluiting. De drank is helder, kleurloos tot lichtgeel van kleur met aardbeien-/bananensmaak. De fles bevat 240 ml lamivudine drank (5 mg/ml). In de verpakking zit ook een applicator met een maatverdeling in ml voor toediening in de mond en een los pastuk waarmee de applicator op de fles past.

### Fabrikant

Aspen Bad Oldesloe GmbH  
Industriestrasse 32-36  
23843 Bad Oldesloe  
Duitsland

of

Glaxo Operations UK Limited  
(handelend als Glaxo Wellcome  
Operations)  
Harmire Road

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Verenigd Koninkrijk



Barnard Castle  
County Durham  
DL12 8DT  
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

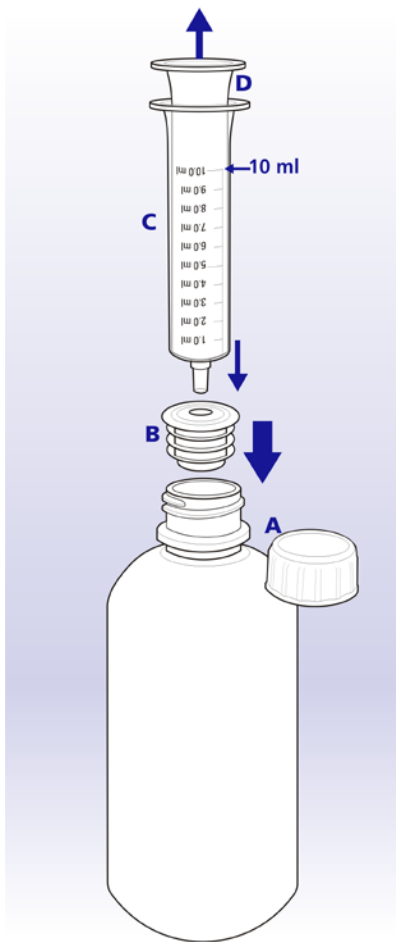
**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## Hoe moet de dosis worden afgemeten en hoe moet het geneesmiddel worden toegediend?



Gebruik de applicator voor toediening in de mond die in de verpakking is ingesloten om de dosis nauwkeurig te meten (zie ook rubriek 3).

Wanneer de applicator vol is, bevat deze **10 ml oplossing**.

- 1. Draai de kindveilige dop van de fles (A).** Bewaar de dop zorgvuldig.
- 2. Houd de fles goed vast. Druk het passtuk (B) krachtig in de hals van de fles, zo ver als mogelijk is.**
- 3. Druk de applicator (C) stevig vast in het passtuk.**
- 4. Keer de fles om.**
- 5. Trek met de zuiger (D) van de applicator het eerste deel van uw totale dosis op in de applicator.**
- 6. Zet de fles weer rechtop. Haal de applicator uit het passtuk.**
- 7. Neem de applicator in uw mond,** plaats het topje van de applicator tegen de binnenkant van uw wang. **Druk de zuiger langzaam in,** neem voldoende tijd om te slikken. **Druk niet te krachtig** en spuit de vloeistof niet achter in uw keel. U kunt zich dan verslikken.
- 8. Herhaal de stappen 3 tot en met 7** totdat u de volledige dosis heeft ingenomen. Als uw dosis 20 ml is, moet u bijvoorbeeld 2 volle applicatoren met geneesmiddel innemen.
- 9. Neem de applicator uit de fles** en was de applicator grondig met schoon water. Laat de applicator volledig droog worden voordat u deze opnieuw gebruikt. Laat het passtuk in de fles.
- 10. Draai de dop vast op de fles.**