

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zeffix 100 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lamivudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Karamelfarvede, filmovertrukne, kapselformede, bikonvekse, omtrentlig dimension 11 mm x 5 mm og præget "GX CG5" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Zeffix er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne med:

- Kompenseret leversygdom med tegn på aktiv virusreplikation, vedvarende forhøjet niveau af serumalaninaminotransferase (ALAT) og histologiske tegn på aktiv inflammation af leveren og/eller fibrose. Påbegyndelse af behandling med lamivudin bør kun overvejes, når anvendelse af et alternativt antiviralt lægemiddel med en højere genetisk barriere over for resistens ikke er tilgængeligt eller egnet (se pkt. 5.1).
- Dekompenseret leversygdom i kombination med et andet lægemiddel uden krydsresistens over for lamivudin (se pkt. 4.2).

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med Zeffix bør initieres af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis B.

#### Dosering

##### *Voksne*

Den anbefalede dosis Zeffix er 100 mg 1 gang daglig.

Hos patienter med dekompeniseret leversygdom bør lamivudin altid anvendes i kombination med et andet lægemiddel uden krydsresistens over for lamivudin for at nedsætte risikoen for resistens og for at opnå hurtig virussuppression.

#### *Behandlingsvarighed*

Den optimale behandlingsvarighed er ukendt.

- Hos patienter med HBeAg-positiv kronisk hepatitis B (CHB) uden cirrose skal behandling altid gives i mindst 6-12 måneder, efter HBeAg-serokonversion (bortfald af HBeAg og HBV-DNA med HBeAb-

detektion) er bekræftet, for at mindske risikoen for virologisk tilbagefald. Alternativt kan der behandles, indtil der ses HBsAg-serokonversion eller indtil tab af effekt (se pkt. 4.4). Efter ophør med behandling bør niveauerne for serum-ALAT og for HBV-DNA følges regelmæssigt for at opdage et evt. sent virologisk tilbagefald.

- Hos patienter med HBeAg-negativ CHB (præ-core mutant) uden cirrose skal behandling gives indtil HBs-serokonversion, eller indtil der ses tegn på tab af effekt. Ved forlænget behandling anbefales det, at der foretages regelmæssige revurderinger for at fastslå, at fortsættelse af behandlingen er hensigtsmæssig for den enkelte patient.
- Hos patienter med dekomenseret leversygdom eller cirrose samt til levertransplanterede patienter frarådes ophør af behandling (se pkt. 5.1).

Hvis lamivudin seponeres, bør patienterne undersøges regelmæssigt for tegn på recidiverende hepatitis (se pkt. 4.4).

#### *Klinisk resistens*

Hos patienter med enten HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ CHB kan udvikling af YMDD (tyrosin-methionin-aspartat-aspartat)-mutation-HBV resultere i et formindsket terapeutisk respons over for lamivudin, indikeret ved en stigning i HBV-DNA- og ALAT-niveauer i forhold til tidligere målte værdier under behandling. For at nedsætte risikoen for resistens hos patienter i lamivudin-monoterapi kan skift til eller tilføjelse af et lægemiddel uden krydsresistens over for lamivudin overvejes, baseret på terapeutiske retningslinjer, hvis serum-HBV-DNA forbliver målbart ved eller efter 24 ugers behandling (se pkt. 5.1).

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Serumkoncentrationen af lamivudin (AUC) er øget hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion som følge af nedsat renal clearance. Dosis bør derfor nedsættes til patienter med kreatininclearance under 50 ml/min. Ved behov for doser under 100 mg daglig bør der anvendes Zeffix oral opløsning (se tabel 1 nedenfor).

Tabel 1: Dosering af Zeffix til patienter med nedsat renal clearance.

<b>Kreatininclearance ml/min</b>	<b>Initialdosis Zeffix oral opløsning *</b>	<b>Vedligeholdelsesdosis 1 gang daglig</b>
<b>30 - &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>15 - &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>5 - &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

\* Zeffix oral opløsning med lamivudin 5 mg/ml.

Data fra patienter i intermitterende hæmodialyse (i op til 4 timers dialyse 2-3 gange ugentligt) indikerer, at der ikke er behov for yderligere dosisjustering under dialysebehandlingen efter den initiale dosisreduktion af lamivudin for at korrigere for patientens kreatininclearance.

##### *Nedsat leverfunktion*

Data fra patienter med nedsat leverfunktion, herunder patienter med terminal leversygdom som afventer transplantation, viser, at farmakokinetikken af lamivudin ikke påvirkes signifikant ved dysfunktion af leveren. Baseret på disse data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion, medmindre den er ledsaget af nedsat nyrefunktion.

#### *Samtidig infektion med hiv*

Til behandling af patienter, som samtidig er inficeret med hiv, og som er i behandling, eller hvor der er planlagt behandling med et antiretroviralt kombinationsregime inklusiv lamivudin, bør anvendes den dosis af lamivudin som foreskrevet til hiv-infektion (sædvanligvis 150 mg 2 gange daglig kombineret med andre antiretrovirale midler).

#### *Ældre*

Hos ældre patienter, har normal aldring og ledsagende nedsat nyrefunktion ingen klinisk signifikant virkning på eksponering for lamivudin, bortset fra hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

#### *Pædiatrisk population*

Zeffix' sikkerhed og virkning hos spædbørn, børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.4 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Administration

Oral anvendelse.

Zeffix kan tages med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Forværring af hepatitis

##### *Forværring under behandling*

Spontan forværring af kronisk hepatitis B er forholdsvist almindeligt og er karakteriseret ved kortvarige stigninger i serum-ALAT. Efter initiering af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter, da serum-HBV-DNA-niveauet falder. Hos patienter med kompenseret leversygdom blev disse stigninger i serum-ALAT generelt set ikke ledsaget af stigning i serum-bilirubin-koncentrationen eller tegn på dekompenseret leversygdom.

Der er identificeret virale HBV-undergrupper med nedsat følsomhed over for lamivudin (YMDD-mutation-HBV) ved langvarig behandling. Hos nogle patienter kan udviklingen af YMDD-mutation-HBV medføre en forværring af hepatitis, primært konstateret ved stigninger i serum-ALAT, samt tilbagevendende forekomst af HBV-DNA (se pkt. 4.2). Hos patienter, som har YMDD-mutation-HBV, bør skift til eller tilføjelse af et alternativt lægemiddel uden krydsresistens over for lamivudin overvejes, baseret på terapeutiske retningslinjer (se pkt. 5.1).

##### *Forværring efter seponering af behandling*

Akut forværring af hepatitis er observeret hos patienter, hvor behandling af hepatitis B er seponeret, og konstateres normalt ved stigning i serum-ALAT samt tilbagevendende forekomst af HBV-DNA. I kontrollerede fase III-studier med ikke-aktiv behandlings-follow up var hyppigheden af stigning i ALAT (mere end tre gange *baseline*) efter behandlingsophør højere hos patienter i behandling med lamivudin (21 %) sammenlignet med patienter i behandling med placebo (8 %). Andelen af patienter, der efter behandlingsophør fik stigninger associeret med stigning i bilirubinniveau, var dog lille og ens i de to behandlingsarme. Se tabel 3 under pkt. 5.1 for yderligere oplysninger vedrørende hyppigheden af stigning i ALAT efter behandlingsophør. For patienter, der havde været i behandling med lamivudin, forekom de fleste tilfælde af stigning i ALAT efter behandlingsophør mellem 8 og 12 uger efter behandlingen. De fleste tilfælde var selvbegrænsende, men der er dog observeret få letale tilfælde. Hvis Zeffix seponeres, bør patienter undersøges regelmæssigt både klinisk og ved vurdering af leverfunktionsprøver (serum-ALAT- og bilirubinniveauer) i mindst 4 måneder og derefter som klinisk indiceret.

Der er utilstrækkelige oplysninger om fordelene ved at genoptage behandling med lamivudin hos patienter, som efter behandlingsophør udvikler tegn på tilbagevendende hepatitis.

#### Forværring hos patienter med dekompenaseret cirrose

Transplanterede og patienter med dekompenaseret cirrose har større risiko for aktiv virusreplikation. Som følge af den marginale leverfunktion hos disse patienter kan reaktivering af hepatitis ved seponering af lamivudin eller ophørt effekt under behandlingen inducere alvorlig og endda fatal dekomensation. Under behandlingen bør disse patienter undersøges for kliniske, virologiske og serologiske parametre knyttet til hepatitis B, lever- og nyrefunktion og antiviralt respons (mindst hver måned) og i mindst 6 måneder efter behandling, hvis behandlingen af en eller anden grund seponeres. De laboratorieparametre, som skal undersøges, bør (som et minimum) omfatte serum-ALAT, bilirubin, albumin, blod karbamid nitrogen, kreatinin og virologisk status: HBV-antigen/antistof og serumkoncentrationer af HBV-DNA, hvor det er muligt. Patienter, som udvikler tegn på leverinsufficiens under eller efter behandlingsophør, bør undersøges hyppigere, som det er hensigtsmæssigt.

Der er utilstrækkelige data om fordelene ved at genoptage behandling med lamivudin hos patienter, som efter behandlingsophør udvikler tegn på tilbagevendende hepatitis.

#### Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen. De hyppigst indrapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlipasæmi). Der foreligger rapporter med senreaktioner i form af neurologiske forstyrrelser (hypertoni, kramper, usædvanlig opførsel). Det er uvist, om disse neurologiske forstyrrelser er forbigående eller vedvarende. Børn, som før fødslen har været eksponeret for nukleosid- og nukleotidanaloger, bør følges og monitoreres klinisk og undersøges grundigt for mulige mitokondrielle forstyrrelser i tilfælde af tegn og symptomer herpå.

#### Pædiatriske patienter

Lamivudin er blevet givet til børn (fra og med 2 år) og unge med kompenseret kronisk hepatitis B. På grund af begrænsninger i data, kan administration af lamivudin ikke på nuværende tidspunkt anbefales til denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

#### Delta-hepatitis og hepatitis C

Lamivudins virkning hos patienter, som er co-inficerede med hepatitis Delta eller hepatitis C er ikke klarlagt. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

#### Immunsupprimerende behandlinger

Der er begrænsede oplysninger om brugen af lamivudin til HBeAg-negative (præ-core mutant) patienter og til de brugere, som samtidig er i immunsupprimerende behandling, herunder cancerkemoterapi. Lamivudin skal anvendes med forsigtighed til disse patienter.

#### Monitering

Patienter i behandling med Zeffix bør undersøges regelmæssigt. Serum-ALAT-niveauer bør monitoreres hver 3. måned, og HBV-DNA og HBeAg hver 6. måned.

#### Samtidig infektion med hiv

Til behandling af patienter, som samtidig er inficeret med hiv, og som er i behandling, eller hvor der er planlagt behandling med et antiretroviralt kombinationsregime inklusiv lamivudin, bør anvendes den dosis lamivudin, som er foreskrevet til hiv-infektion (sædvanligvis 150 mg 2 gange daglig kombineret med andre antiretrovirale midler).

Den sædvanlige dosis på 100 mg lamivudin, der anvendes til behandling af HBV, er ikke egnet til patienter, der får hiv eller samtidig er inficeret med HBV og hiv. Hvis en patient med ikke-erkendt eller ubehandlet hiv-infektion får ordineret den dosis lamivudin, der anbefales til behandling af HBV, vil der sandsynligvis hurtigt fremkomme hiv-resistens og en begrænsning af behandlingsmulighederne pga. den subterapeutiske dosis og den uhensigtsmæssige anvendelse af monoterapi til hiv behandling. Hiv-rådgivning og -test bør tilbydes alle patienter før påbegyndelse af behandling med lamivudin mod HBV samt periodisk under behandlingen.

#### Transmission af hepatitis B

Der er begrænset information om maternel-føtal transmission af hepatitis B-virus hos gravide kvinder i behandling med lamivudin. Det anbefalede standard hepatitis B-vaccinationsprogram til spædbørn bør følges.

Patienter bør orienteres om, at behandling med lamivudin ikke har vist sig at forebygge risikoen for overførsel af hepatitis B-virus til andre, og der bør derfor fortsat tages passende forholdsregler.

#### Interaktion med andre lægemidler

Zeffix må ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin eller emtricitabin (se pkt. 4.5).

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

#### Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Sandsynligheden for metaboliske interaktioner er lav som følge af begrænset metabolisme og plasmaproteinbinding og næsten fuldstændig renal elimination af uomdannet lægemiddelstof.

Lamivudin udskilles hovedsageligt ved aktiv organisk kationisk sekretion. Muligheden for interaktioner med andre samtidigt indgivne lægemidler bør overvejes, særligt hvis deres udskillelse primært sker ved aktiv renal sekretion via det organiske kationiske transportsystem, f.eks. trimethoprim. Andre lægemidler (f.eks. ranitidin, cimetidin) udskilles kun delvist ved denne mekanisme og har vist sig ikke at interagere med lamivudin.

Det er ikke sandsynligt, at stoffer som påviseligt overvejende udskilles enten via den aktive organiske anioniske vej eller ved glomerulær filtration giver klinisk betydende interaktioner med lamivudin. Administration af trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg øger lamivudin-eksponeringen med ca. 40 %. Lamivudin påvirker ikke farmakokinetikken af trimethoprim eller sulfamethoxazol. Dosisjustering af lamivudin er dog ikke nødvendig, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion.

For zidovudin ses en beskedent stigning i  $C_{max}$  (28 %), når det gives sammen med lamivudin, men den samlede eksposition (AUC) ændres ikke signifikant. Zidovudin har ingen indvirkning på farmakokinetikken af lamivudin (se pkt. 5.2).

Lamivudin har ingen farmakokinetisk interaktion med alfa-interferon, når de to lægemidler gives samtidigt. Der er ikke set nogen uønskede klinisk betydende interaktioner hos patienter, som tager lamivudin samtidig med almindeligt anvendte immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin A). Der er dog ikke lavet formelle interaktionsstudier.

### Emtricitabin

På grund af lighedspunkter må Zeffix ikke administreres sammen med andre cytidinanaloger, såsom emtricitabin. Derudover må Zeffix ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin (se pkt. 4.4).

### Cladribin

*In vitro* hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin. Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin.

### Sorbitol

Samtidig administration af sorbitolopløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en enkelt 300 mg dosis (daglig dosis til voksen med hiv) lamivudin oral opløsning resulterede i dosisafhængige fald på 14 %, 32 % og 36 % i lamivudineksponering ( $AUC_{\infty}$ ) og 28 %, 52 % og 55 % fald i lamivudins  $C_{max}$  hos voksne. Undgå vedvarende anvendelse af Zeffix sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol), når det er muligt. Overvej hyppigere overvågning af HBV virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Dyrestudier med lamivudin viste øget forekomst af tidlig død af embryoner hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Det er vist, at lamivudin overføres via moderkagen hos mennesker.

Tilgængelige humane data fra det Antiretrovirale Graviditetsregister rapporterer om flere end 1.000 graviditeter med eksponering i første trimester og flere end 1.000 graviditeter med eksponering i andet og tredje trimester; data tyder ikke på misdannelser og føtal/neonatal effekt. Færre end 1 % af disse kvinder er blevet behandlet for HBV, mens størstedelen var behandlet for hiv med højere doser og med anden samtidig medicinering. Zeffix kan anvendes under graviditeten, hvis det er nødvendigt klinisk.

Hos patienter, som bliver gravide under behandling med lamivudin, bør det vurderes, om der er en risiko for tilbagevenden af hepatitis ved ophør med lamivudin.

### Amning

Baseret på erfaringer fra mere end 200 mor/barn par i hiv-behandling var serumkoncentrationen af lamivudin hos ammede spædbørn, hvis mødre var i hiv-behandling, meget lav (mindre end 4 % af maternal serumkoncentration) og faldt gradvist til udetekterbare niveauer, når de ammede spædbørn nåede 24 ugers alderen. Den totale mængde lamivudin indtaget af et ammet spædbarn er meget lav og resulterer derfor sandsynligvis i en grad af påvirkning, der medfører en suboptimal antiviral effekt. Amning er ikke kontraindiceret ved maternel hepatitis B, hvis barnet er blevet passende behandlet med hensyn til forebyggelse af hepatitis B ved fødslen, og der er ingen tegn på, at lave koncentrationer af lamivudin i modermælken fører til bivirkninger hos det ammede spædbarn. Amning kan derfor overvejes hos ammende mødre i behandling med lamivudin mod HBV under hensyntagen til fordele ved amning for barnet samt fordele ved behandling for moderen. I tilfælde hvor der på trods af passende forebyggende behandling sker overførsel af HBV fra moder til barn, bør det overvejes at afbryde amningen for at nedsætte risikoen for udvikling af resistens over for lamivudin hos spædbarnet.

### Fertilitet

Reproduktionsstudier i dyr har ikke vist nogen virkning på mandlig eller kvindelig fertilitet (se pkt. 5.3).

#### Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Patienter skal informeres om, at utilpashed og træthed har været rapporteret under behandling med lamivudin. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for lamivudin skal tages i betragtning, når patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner vurderes.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammenfatning af bivirkningsprofilen

Forekomsten af bivirkninger og unormale laboratoriefund (bortset fra stigninger i ALAT og CPK, se nedenfor) var ens for patienter, som blev behandlet med henholdsvis lamivudin og placebo. De hyppigst rapporterede bivirkninger var utilpashed og træthed, luftvejsinfektioner, ubehag i hals og fra mandler, hovedpine, mavesmerter og -ubehag, kvalme, opkastning og diarré.

##### Tabel over bivirkninger

Bivirkningsfrekvensen er nævnt nedenfor efter systemorganklasse og frekvens. Kategorisering efter frekvens er kun foretaget for de bivirkninger, som vurderes at have en kausal sammenhæng med lamivudin. Frekvenserne er defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Kategoriseringen af bivirkningsfrekvenserne er primært baseret på erfaringer fra kliniske studier, herunder i alt 1.171 patienter med kronisk hepatitis B, der fik 100 mg lamivudin.



<b>Blod og lymfesystem</b>	
Frekvens ikke kendt	Trombocytopeni
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget sjælden	Laktacidose
<b>Immunsystemet</b>	
Sjælden	Angioødem
<b>Lever og galdeveje</b>	
Meget almindelig	Stigninger i ALAT (se pkt. 4.4)
Forværring af hepatitis, hovedsageligt set ved stigninger i serum-ALAT, er rapporteret under behandling og efter seponering af behandling med lamivudin. De fleste tilfælde har været selvbegrænsende, men dødelig udgang er rapporteret i meget sjældne tilfælde (se pkt. 4.4).	
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Udslæt, kløe
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Stigninger i CPK
Almindelig	Muskellidelser, herunder myalgi og kramper*
Frekvens ikke kendt	Rabdomyolyse

\* I fase III studier var hyppigheden observeret i lamivudin-behandlingsgruppen ikke større end hyppigheden observeret i placebogruppen.

#### Pædiatrisk population

Baseret på begrænset data hos børn mellem 2 og 17 år, blev der ikke identificeret nye sikkerhedsanliggender sammenlignet med voksne.

#### Andre særlige populationer

Hos patienter med hiv-infektion er der rapporteret om tilfælde af pancreatitis og perifer neuropati (eller paræstesi). Hos patienter med kronisk hepatitis B blev der ikke observeret nogen forskel i forekomsten af disse hændelser mellem patienter i placebo- og lamivudinbehandling.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ikke set særlige tegn eller symptomer i forbindelse med akutverdosering med lamivudin, bortset fra dem, der er angivet som bivirkninger.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges, og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, selvom dette ikke er undersøgt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation – Antivirale midler til systemisk brug, nukleosid og nukleotid revers transkriptase-hæmmere, ATC-kode: J05AF05.

#### Virkningsmekanisme

Lamivudin er et antiviralt stof, som er yderst aktivt mod hepatitis B-virus i alle afprøvede cellelinier og i eksperimentelt inficerede forsøgsdyr.

Lamivudin metaboliseres af både inficerede og ikke-inficerede celler til triphosphat (TP)-derivatet, som er den aktive form af udgangsstoffet. Den intracellulære halveringstid af triphosphatet i hepatocytter er 17-19 timer *in vitro*. Lamivudin-TP fungerer som et substrat for HBV viral polymerase.

Dannelsen af yderligere viralt DNA blokeres ved inkorporering af lamivudin-TP i kæden og efterfølgende afslutning af kæden.

Lamivudin-TP påvirker ikke den normale cellulære deoxynukleotidmetabolisme. Det er ligeledes kun en svag hæmmer af mammale DNA alfa- og beta-polymeraser. Desuden har lamivudin-TP lille indvirkning på DNA-indholdet i mammale celler.

I studier med henblik på at fastslå potentiel stoffeffekt på mitokondriestruktur, DNA-indhold og funktion havde lamivudin ingen væsentlige toksiske virkninger. Stoffet har et meget lavt potentiale for at nedsætte mitokondrielt DNA-indhold. Det inkorporeres ikke permanent i mitokondrie-DNA, og virker ikke som hæmmer af mitokondrie-DNA gamma-polymerase.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Erfaring med patienter med HBeAg-positiv CHB og kompenseret leversygdom*

I kontrollerede studier viste 1 års behandling med lamivudin signifikant suppression af HBV-DNA-replikation [34-57 % af patienterne var under assay detektionsgrænserne, (Abbott Genostics solution hybridization assay, LLOD < 1,6 pg/ml)}, normaliseret ALAT-niveau (40-72 % af patienterne), induceret HBeAg-serokonversion (tab af HBeAg og HBeAb-detektion med HBV-DNA tab [ved konventionel assay], 16-18 % af patienterne), forbedret histologi (38-52 % af patienterne havde  $\geq 2$  points fald i Knodell histologisk aktivitets index [HAI]), og reduceret fibroseudviklinger (hos 3-17 % af patienterne) og udvikling til cirrose.

Fortsat lamivudin behandling i yderligere 2 år hos patienter, som ikke opnåede HBeAg-serokonversion i de initiale 1 års kontrollerede studier, resulterede i yderligere forbedring i brofibrose. Hos patienter med YMDD-mutation-HBV udviste 41/82 (50 %) patienter forbedring af leverinflammation og 40/56 (71 %) patienter uden YMDD-mutation-HBV udviste forbedring. Forbedring i brofibrose viste sig hos 19/30 (63 %) patienter uden YMDD-mutation og hos 22/44 (50 %) patienter med mutation. Fem procent (3/56) af patienterne uden YMDD-mutation og 13 procent (11/82) af patienterne med YMDD-mutation udviste forværring i leverinflammation sammenlignet med præ-behandling. Udvikling af cirrose opstod hos 4/68 (6 %) patienter med YMDD-mutation, hvorimod ingen patienter uden mutation udviklede cirrose.

I et udvidet behandlingsstudie med asiatiske patienter (NUCB3018) var HBeAg-serokonversionsraten og ALAT-normaliseringsraten ved slutningen af den 5-årige behandlingsperiode henholdsvis 48 % (28/58) og 47 % (15/32). HBeAg-serokonversion var øget hos patienter med forhøjede ALAT-niveauer; 77 % (20/26) patienter, med præ-behandling ALAT > 2 x ULN, serokonverterede. Ved afslutningen af de 5 år havde alle patienter HBV-DNA-niveauer, der var udetekterbare eller lavere end præ-behandlingsniveauer.

Yderligere resultater fra studiet med YMDD-mutationsstatus er opsummeret i tabel 2.

**Tabel 2: Resultater på effekt efter 5 år med YMDD-status (asiatisk studie) NUCB3018**

<i>Status for YMDD-mutation-HBV</i>	<b>Personer, % (nr.)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	Ikke-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>HBeAg-serokonversion</u></b>		
- Alle patienter	38 (15/40)	72 (13/18)
- <i>Baseline</i> ALAT ≤ 1 x ULN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- <i>Baseline</i> ALAT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>Udetekterbar HBV-DNA</u></b>		
- <i>Baseline</i> <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Uge 260 <sup>4</sup> negativ	8 (2/25)	0
positiv < <i>baseline</i>	92 (23/25)	0
positiv > <i>baseline</i>	0	100 (4/4)
		0
<b><u>ALAT-normalisering</u></b>		
- <i>Baseline</i> normal	28 (11/40)	33 (6/18)
over normal	73 (29/40)	67 (12/18)
- Uge 260 normal	46 (13/28)	50 (2/4)
over normal < <i>baseline</i>	21 (6/28)	0
over normal > <i>baseline</i>	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Patienter kategoriseret som havende YMDD-mutation var patienter med ≥ 5 % YMDD-mutation-HBV på ethvert årligt tidspunkt under den 5-årige studieperiode. Patienter kategoriseret som uden YMDD-mutation var patienter med > 95 % wild-type HBV på alle årlige tidspunkter under den 5-årige studieperiode.

2 Øvre normalgrænse.

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

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

Sammenlignende data i henhold til YMDD-status var også tilgængelige for histologisk vurdering, men kun i op til 3 år. Hos patienter med YMDD-mutation-HBV udviste 18/39 (46 %) forbedringer i nekroinflammatorisk aktivitet og 9/39 (23 %) udviste forværring. Hos patienter uden mutation udviste 20/27 (74 %) forbedringer i nekroinflammatorisk aktivitet og 2/27 (7 %) udviste forværring.

Efter HBeAg-serokonversion er serologisk respons og klinisk bedring generelt vedvarende når behandling med lamivudin stoppes. Der kan dog forekomme tilbagefald efter serokonversion. I et længerevarende follow-up-studie med patienter, som tidligere havde serokonverteret og som var stoppet med lamivudin, opstod der sent virologisk tilbagefald hos 39 % af personerne. Efter HBeAg-serokonversion bør patienterne derfor monitoreres periodisk for at afgøre om det serologiske og kliniske respons opretholdes. Hos patienter, som ikke opretholder et vedvarende serologisk respons, bør behandling med enten lamivudin eller et andet antiviralt lægemiddel overvejes for at genoprette klinisk kontrol af HBV.

Hos patienter, der blev fulgt op til 16 uger efter ophør med behandlingen på 1 år, så man en hyppigere forekomst af forhøjet ALAT efter behandling hos de patienter, som havde fået lamivudin i forhold til de patienter, som fik placebo. En sammenligning af post-behandling ALAT-stigninger mellem uge 52 og uge 68 hos patienter, som ophørte med lamivudin behandling i uge 52, og patienter fra samme studier, som fik placebo under hele behandlingsforløbet, er vist i tabel 3. Andelen af patienter, som havde post-behandling ALAT-stigninger i forbindelse med en stigning i bilirubin-niveauer, var lav og ensartet hos patienter, der fik enten lamivudin eller placebo.

**Tabel 3: Post-behandling ALAT-stigninger i to placebokontrollerede studier hos voksne.**

Abnorm værdi	Patienter med stigninger i ALAT / Patienter med observationer*	
	Lamivudin	Placebo
ALAT $\geq 2 \times$ <i>baseline</i> -værdien	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALAT $\geq 3 \times$ <i>baseline</i> -værdien <sup>†</sup>	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALAT $\geq 2 \times$ <i>baseline</i> -værdien og absolut ALAT > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALAT $\geq 2 \times$ <i>baseline</i> -værdien; og bilirubin > 2 x ULN og $\geq 2 \times$ <i>baseline</i> -værdien	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

\*Hver patient kan være repræsenteret i en eller flere kategorier.

<sup>†</sup>Sammenlignelig med 3. grads toksicitet i henhold til modificerede WHO kriterier.

ULN = Upper limit of normal (øvre normale grænse).

#### *Erfaring med patienter med HBeAg-negativ CHB*

Initiale data indikerer, at effekten af lamivudin hos patienter med HBeAg-negativ CHB er ens med effekten hos patienter med HBeAg-positiv CHB, 71 % af patienterne har HBV-DNA suppression under detektionsgrænsen for assayet, 67 % ALAT-normalisering og 38 % med forbedring i HAI efter et års behandling. Når lamivudin blev seponeret, fik hovedparten af patienterne (70 %) en tilbagevendende af virusreplikation. Data er tilgængelige fra et udvidet behandlingsstudie med HBeAg-negative patienter (NUCAB3017), der blev behandlet med lamivudin. Efter to års behandling i dette studie, opstod der ALAT-normalisering og udetekterbar HBV-DNA hos henholdsvis 30/69 (43 %) og 32/68 (47 %) af patienterne, og forbedring af nekroinflammatorisk score hos 18/49 (37 %) af patienterne. Hos patienter uden YMDD-mutation HBV udviste 14/22 (64 %) forbedring i nekroinflammatorisk score og 1/22 (5 %) patienter udviste forværring sammenlignet med præ-behandling. Hos patienter med mutation udviste 4/26 (15 %) patienter forbedring i nekroinflammatorisk score og 8/26 (31 %) patienter udviste forværring sammenlignet med præ-behandling. Ingen patienter i begge grupper udviklede cirrose.

#### *Hyppighed af YMDD-mutation-HBV og påvirkning af behandlingsrespons*

Lamivudin monoterapi resulterer i selektion af YMDD-mutation-HBV hos ca. 24 % af patienterne efter 1 års behandling, og stiger til 69 % efter 5 års behandling. Udvikling af YMDD-mutation-HBV er associeret med reduceret behandlingsrespons hos nogle patienter, som viser sig ved øgede HBV-DNA-niveauer og forhøjelse af ALAT fra tidligere terapiniveauer, progression af tegn og symptomer på hepatitis sygdom og/eller forværring af hepatiske nekroinflammatoriske fund. På grund af risikoen for YMDD-mutation-HBV er lamivudin monoterapi ikke hensigtsmæssig hos patienter med målbart serum HBV-DNA ved eller efter 24 ugers behandling (se pkt. 4.4).

I et dobbeltblindet studie med CHB-patienter med YMDD-mutation-HBV og kompenseret leversygdom (NUC20904) og med et reduceret virologisk og biokemisk respons over for lamivudin (n=95) resulterede tilføjelse af adefovirdipivoxil 10 mg 1 gang daglig til igangværende behandling med lamivudin 100 mg i 52 uger i et gennemsnitligt fald i HBV-DNA på 4,6 log<sub>10</sub> kopier/ml sammenlignet med en gennemsnitlig stigning på 0,3 log<sub>10</sub> kopier/ml hos patienter, der fik lamivudin-monoterapi. Normalisering af ALAT-niveauer opstod hos 31 % (14/45) af de patienter, der fik kombinationsbehandling, *versus* hos 6 % (3/47) af

de patienter, der fik lamivudin-monoterapi. Virussuppression blev opretholdt (follow on studie NUC20917) med kombinationsbehandling under det andet behandlingsår frem til uge 104 hos patienter, der fortsat havde forbedret virologiske og biokemiske respons.

I et retrospektivt studie til bestemmelse af de faktorer, der er forbundet med fremkomst af HBV-DNA, blev 159 asiatiske HBeAg-positive patienter behandlet med lamivudin og fulgt i en medianperiode på næsten 30 måneder. De patienter, der havde HBV-DNA-niveauer på over 200 kopier/ml efter 6 måneders (24 ugers) behandling med lamivudin, havde en sandsynlighed på 60 % for at udvikle YMDD-mutation sammenlignet med 8 % hos de patienter, der havde HBV-DNA-niveauer på under 200 kopier/ml efter 24 måneders behandling med lamivudin. Risikoen for udvikling af YMDD-mutation var 63 % *versus* 13 % ved cut off-værdi på 1.000 kopier/ml (NUCB3009 og NUCB3018).

#### *Erfaring med patienter med dekomenseret leversygdom*

Placebokontrollerede studier betragtes som upassende hos patienter med dekomenseret leversygdom og er ikke gennemført. I ikke-kontrollerede studier, hvor lamivudin blev administreret før og under transplantation, blev der påvist effektiv suppression af HBV-DNA og normalisering af ALAT. Hvis behandling med lamivudin blev fortsat efter transplantationen, var der nedsat HBV-reinfektion af transplantatet, øget tab af HBsAg og på et år en overlevelsesrate på 76-100 %.

Som forventet på grund af den samtidige immunsuppression er der en højere grad af fremkomst af YMDD-mutation-HBV efter 52 ugers behandling (36 % - 64 %) i gruppen af levertransplanterede end blandt immunkompetente CHB patienter (14 % - 32 %).

Fyrre patienter (HbeAg-negative eller HbeAg-positive) med enten dekomenseret leversygdom eller recidiverende HBV efter levertransplantation og med YMDD-mutation blev inkluderet i en åben arm i studiet NUC20904. Tilføjelse af 10 mg adefovirdipivoxil én gang daglig til den eksisterende behandling med 100 mg lamivudin i 52 uger medførte en medianreduktion i HBV-DNA på 4,6 log<sub>10</sub> kopier/ml. Der blev også set forbedringer i leverfunktionen efter et års behandling. Denne grad af virussuppression blev opretholdt (follow on studie NUC20917) med kombinationsbehandling i det andet behandlingsår frem til uge 104, og størsteparten af patienterne havde forbedrede leverfunktionsmarkører og fortsat klinisk fordel af behandlingen.

#### *Erfaring med CHB patienter med fremskreden fibrose eller cirrose*

I et placebokontrolleret studie med 651 patienter, med klinisk kompenseret kronisk hepatitis B og histologisk bekræftet fibrose eller cirrose, reducerede lamivudin behandling (middelvarighed 32 måneder) signifikant hyppigheden af overordnet sygdomsprogression, (34/436, 7,8 % for lamivudin *versus* 38/215, 17,7 % for placebo, p=0.001), demonstreret ved en signifikant reduktion i andelen af patienter, der havde øget Child-Pugh scores (15/436, 3,4 % *versus* 19/215, 8,8 %, p=0.023) eller udviklende hepatocellulær carcinoma (17/436, 3,9 % *versus* 16/215, 7,4 %, p=0.047). Hyppigheden af overordnet sygdomsprogression i lamivudingruppen var højere for patienter med detekterbar YMDD-mutation-HBV-DNA (23/209, 11 %) sammenlignet med dem uden detekterbar YMDD-mutation-HBV (11/221, 5 %). Sygdomsprogressionen hos YMDD-patienterne i lamivudingruppen var dog lavere end sygdomsprogressionen i placebogruppen (henholdsvis 23/209, 11 % *versus* 38/214, 18 %). Bekræftet HBeAg-serokonversion opstod hos 47 % (118/252) af de patienter, der blev behandlet med lamivudin, og 93 % (320/345) af de patienter, der fik lamivudin, blev HBV-DNA-negative, (VERSANT [version 1], bDNA assay, LLOD < 0,7 MEq/ml) under studiet.

#### *Erfaring med børn og unge*

Lamivudin er blevet givet til børn og unge med kompenseret CHB i et placebokontrolleret studie af 286 patienter i alderen fra 2 år til 17 år. Gruppen bestod primært af børn med minimal hepatitis B. En dosering på 3 mg/kg 1 gang daglig (op til maksimum 100 mg daglig) blev anvendt til børn i alderen 2-11 år, mens en dosering på 100 mg 1 gang daglig blev givet til unge på 12 år og derover. Denne dosering skal underbygges nærmere. Forskellen i HBeAg-serokonversions hastighed (HBeAg og HBV-DNA tab ved HbeAb-detektion)

mellem placebo og lamivudin var ikke statistisk signifikant i denne population (forekomsten efter 1 år var 13 % (12/95) for placebo *versus* 22 % (42/191) for lamivudin;  $p=0,057$ ). Forekomsten af YMDD-mutation-HBV var ens med den, der blev observeret hos voksne, fra 19 % ved uge 52 op til 45 % hos patienter i vedvarende behandling i 24 måneder.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Lamivudin absorberes godt fra mave-tarmkanalen, og oral biotilgængelighed hos voksne er normalt 80-85 %. Efter oral administration er gennemsnitstiden ( $T_{max}$ ) til maksimale serumkoncentrationer ( $C_{max}$ ) omkring en time. Ved terapeutiske dosisniveauer, dvs. 100 mg 1 gang daglig, er  $C_{max}$  ca. 1,1-1,5 µg/ml, og  $C_{min}$ -niveauer er 0,015-0,020 µg/ml.

Administration af lamivudin sammen med mad resulterer i en forsinket  $T_{max}$  og en lavere  $C_{max}$  (nedsat med op til 47 %). Omfanget af absorptionen af lamivudin påvirkes dog ikke (baseret på AUC), derfor kan lamivudin tages med eller uden mad.

### Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er 1,3 l/kg ifølge intravenøse studier. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset plasmaproteinbinding til albumin. Begrænsede data viser, at lamivudin penetrerer centralnervesystemet og når ud i cerebrospinalvæsken. 2-4 timer efter oral administration var det gennemsnitlige forhold mellem koncentrationen af lamivudin i cerebrospinalvæsken og serum ca. 0,12.

### Biotransformation

Lamivudin udskilles hovedsageligt ved renal ekskretion af uomdannet stof. Sandsynligheden for metaboliske stofinteraktioner med lamivudin er lav på grund af begrænset (5-10 %) levermetabolisme og lav plasmaproteinbinding.

### Elimination

Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er ca. 0,3 l/h/kg. Den observerede elimineringshalveringstid er 18 til 19 timer. Hovedparten af lamivudin udskilles uomdannet i urinen via glomerulær filtration og aktiv sekretion (via det organiske kationiske transportsystem). Renal clearance er ansvarlig for omkring 70 % af eliminationen af lamivudin.

### Særlige populationer

Studier hos patienter med nedsat nyrefunktion viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes ved dysfunktion af nyrene. Dosisreduktion er nødvendig til patienter med kreatininclearance under 50 ml/minut (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken af lamivudin er upåvirket af nedsat leverfunktion. Ifølge begrænsede data fra patienter, som fik levertransplantation påvirker nedsat leverfunktion ikke farmakokinetikken af lamivudin nævneværdigt, medmindre den er ledsaget af nedsat nyrefunktion.

Hos ældre patienter tyder den farmakokinetiske profil af lamivudin på, at normal ældning med ledsagende nedsættelse af nyrefunktionen ikke har nogen klinisk signifikant effekt på ekspositionen af lamivudin undtagen hos patienter med kreatininclearance under 50 ml/min (se pkt. 4.2).

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Administration af høje doser lamivudin i dyretoksicitetsstudier var ikke forbundet med nogen særlig organotoksicitet. Ved de højeste doser fandtes mindre påvirkning af indikatorer for lever- og nyrefunktion

samt af og til reduktioner af levervægt. Reduktion i erythrocyt- og neutrofiltal blev identificeret som de virkninger, der mest sandsynligt var af klinisk relevans. Disse hændelser blev sjældent set i kliniske studier.

Lamivudin var ikke mutagent i bakterietests, men viste som mange andre nukleosidanaloger aktivitet i en *in vitro* cytogenprøve og i muse-lymfomprøven. Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer omkring 60-70 gange højere end de forventede kliniske plasmakoncentrationer. Da lamivudins mutagene aktivitet *in vitro* ikke bekræftes i *in vivo* tests, kan det konkluderes, at der ikke skulle være risiko for genotoksicitet hos patienter i behandling med lamivudin.

Reproduktionsstudier i dyr har ikke vist tegn på teratogenese og viste ingen effekt på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner. Hos gravide kaniner inducerer lamivudin tidlig embryotalitet ved doser sammenlignelige med dem opnået hos mennesker, men dette ses ikke hos rotter selv ved meget høje systemiske eksponeringer.

Resultaterne fra langtidskarcinogenicitetsstudier med lamivudin hos rotter og mus viste intet karcinogent potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid

Macrogol 400

Polysorbat 80

Syntetisk gul og rød jernoxid

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Dobbeltfolie blisterpakning belagt med PVC.

Pakninger med 28 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. juli 1999  
Dato for seneste fornyelse: 23. juni 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zeffix 5 mg/ml oral opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml af den orale opløsning indeholder 5 mg lamivudin.

### Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 20 ml dosis indeholder:

4 g saccharose

30 mg methylparahydroxybenzoat (E218)

3,6 mg propylparahydroxybenzoat (E216)

400 mg propylenglycol (E1520)

58,8 mg natrium

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar og farveløs til svagt gul.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Zeffix er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne med:

- Kompenseret leversygdom med tegn på aktiv virusreplikation, vedvarende forhøjet niveau af serum alaninaminotransferase (ALAT) og histologiske tegn på aktiv inflammation af leveren og/eller fibrose. Påbegyndelse af behandling med lamivudin bør kun overvejes, når anvendelse af et alternativt antiviralt lægemiddel med en højere genetisk barriere over for resistens ikke er tilgængeligt eller egnet (se pkt. 5.1).
- Dekompenseret leversygdom i kombination med et andet lægemiddel uden krydsresistens over for lamivudin (se pkt. 4.2).

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med Zeffix bør initieres af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis B.

#### Dosering

##### *Voksne*

Den anbefalede dosis Zeffix er 100 mg én gang daglig.

Hos patienter med dekomenseret leversygdom bør lamivudin altid anvendes i kombination med et andet lægemiddel uden krydsresistens over for lamivudin, for at nedsætte risikoen for resistens og for at opnå hurtig virussuppression.

#### *Behandlingsvarighed*

Den optimale behandlingstid er ukendt.

- Hos patienter med HBeAg-positiv kronisk hepatitis B (CHB) uden cirrose, skal behandling altid gives i mindst 6-12 måneder efter HBeAg-serokonversion (bortfald af HBeAg og HBV-DNA med HBeAb-detektion) er bekræftet, for at mindske risikoen for virologisk tilbagefald. Alternativt kan der behandles indtil der ses HBsAg-serokonversion eller indtil tab af effekt (se pkt. 4.4). Efter ophør med behandling bør niveauerne for ALAT i serum og for HBV-DNA følges regelmæssigt. Dette gøres for at opdage et evt. sent virologisk tilbagefald.
- Hos patienter med HBeAg-negativ CHB (præ-core mutant) uden cirrose, skal behandling i hvert tilfælde gives indtil HBs-serokonversion eller indtil der ses tegn på tab af effekt. Med forlænget behandling anbefales det, at der foretages regelmæssige revurderinger, for at fastslå at fortsættelse af behandlingen er passende for den enkelte patient.
- Hos patienter med dekomenseret leversygdom eller cirrose samt til levertransplanterede patienter frarådes indstilling af behandling (se pkt. 5.1).

Hvis lamivudin seponeres, bør patienterne undersøges regelmæssigt for tegn på recidiverende hepatitis (se pkt. 4.4).

#### *Klinisk resistens*

Hos patienter med enten HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ CHB kan udvikling af YMDD (tyrosin-methionin-aspartat-aspartat)-mutation-HBV resultere i et formindsket terapeutisk respons over for lamivudin, indikeret ved en stigning i HBV-DNA- og ALAT-niveauer i forhold til tidligere målte værdier under behandling. For at nedsætte risikoen for resistens hos patienter i lamivudin-monoterapi kan skift til eller tilføjelse af et lægemiddel uden krydsresistens over for lamivudin overvejes, baseret på terapeutiske retningslinjer, hvis serum-HBV-DNA forbliver målbart ved eller efter 24 ugers behandling (se pkt. 5.1).

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Serumkoncentrationen af lamivudin (AUC) er øget hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion som følge af nedsat renal clearance. Dosis bør derfor nedsættes til patienter med kreatininclearance under 50 ml/min (se tabel 1 nedenfor).

Tabel 1: Dosering af Zeffix til patienter med nedsat renal clearance.

<b>Kreatininclearance ml/min</b>	<b>Initialdosis Zeffix oral opløsning</b>	<b>Vedligeholdelsesdosis 1 gang daglig</b>
<b>30 - &lt; 50</b>	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
<b>15 - &lt; 30</b>	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
<b>5 - &lt; 15</b>	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
<b>&lt; 5</b>	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Data fra patienter i intermitterende hæmodialyse (i op til 4 timers dialyse 2-3 gange ugentligt) indikerer, at der ikke er behov for yderligere dosisjustering under dialysebehandlingen efter den initiale dosisreduktion af lamivudin for at korrigere for patientens kreatininclearance.

### *Nedsat leverfunktion*

Data fra patienter med nedsat leverfunktion, herunder patienter med terminal leversygdom som afventer transplantation, viser, at farmakokinetikken af lamivudin ikke påvirkes signifikant ved dysfunktion af leveren. Baseret på disse data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion, medmindre den er ledsaget af nedsat nyrefunktion.

### *Samtidig infektion med hiv*

Til behandling af patienter, som samtidig er inficeret med hiv, og som er i behandling, eller hvor der er planlagt behandling, med et antiretroviralt kombinationsregime inklusiv lamivudin, bør anvendes den dosis lamivudin, som er foreskrevet til hiv-infektion (sædvanligvis 150 mg 2 gange daglig kombineret med andre antiretrovirale lægemidler).

### *Ældre*

Hos ældre patienter, har normal aldring og ledsagende nedsat nyrefunktion ingen klinisk signifikant virkning på eksponering for lamivudin, bortset fra hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

### *Pædiatrisk population*

Zeffix' sikkerhed og virkning hos spædbørn, børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.4 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

Oral anvendelse.

Zeffix kan tages med eller uden mad.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Forværring af hepatitis

#### *Forværring under behandling*

Spontan forværring af kronisk hepatitis B er forholdsvist almindeligt og er karakteriseret ved kortvarige stigninger i serum-ALAT. Efter initiering af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter, da serum-HBV-DNA-niveauet falder. Hos patienter med kompenseret leversygdom blev disse stigninger i serum-ALAT generelt set ikke ledsaget af stigning i serum-bilirubin-koncentrationen eller tegn på dekompenseret leversygdom.

Der er identificeret virale HBV-undergrupper med nedsat følsomhed over for lamivudin (YMDD-mutation HBV) ved langvarig behandling. Hos nogle patienter kan udviklingen af YMDD-mutation-HBV medføre en forværring af hepatitis, primært konstateret via stigninger i serum-ALAT, samt tilbagevendende forekomst af HBV-DNA (se pkt. 4.2). Hos patienter, som har YMDD-mutation-HBV, bør skift til eller tilføjelse af et alternativt lægemiddel uden krydsresistens over for lamivudin overvejes, baseret på terapeutiske retningslinjer (se pkt. 5.1).

#### *Forværring efter seponering af behandling*

Akut forværring af hepatitis er observeret hos patienter, hvor behandling af hepatitis B er seponeret, og konstateres normalt ved stigning i serum-ALAT samt tilbagevendende forekomst af HBV-DNA. I kontrollerede fase III-studier med ikke-aktiv behandlings-follow up var hyppigheden af stigning i ALAT (mere end tre gange *baseline*) efter behandlingsophør højere hos patienter i behandling med lamivudin (21 %) sammenlignet med patienter i behandling med placebo (8 %). Andelen af patienter, der efter behandlingsophør fik stigninger associeret med stigning i bilirubinniveau, var dog lille og ens i de to behandlingsarme. Se tabel 3 under pkt. 5.1 for yderligere oplysninger vedrørende hyppigheden af stigning i

ALAT efter behandlingsophør. For patienter, der havde været i behandling med lamivudin, forekom de fleste tilfælde af stigning i ALAT efter behandlingsophør mellem 8 og 12 uger efter behandlingen. De fleste tilfælde var selvbegrænsende, men der er dog observeret få letale tilfælde. Hvis Zeffix seponeres bør patienter undersøges regelmæssigt både klinisk og ved vurdering af leverfunktionsprøver (serum-ALAT- og bilirubinniveauer) i mindst 4 måneder og derefter som klinisk indiceret.

#### Forværring hos patienter med dekompenaseret cirrose

Transplanterede og patienter med dekompenaseret cirrose har større risiko for aktiv virusreplikation. Som følge af den marginale leverfunktion hos disse patienter kan reaktivering af hepatitis ved seponering af lamivudin eller ophørt effekt under behandlingen inducere alvorlig og endda fatal dekomensation. Under behandlingen bør disse patienter undersøges for kliniske, virologiske og serologiske parametre knyttet til hepatitis B, lever- og nyrefunktion og antiviralt respons (mindst hver måned) og i mindst 6 måneder efter behandlingsophør, hvis behandlingen af en eller anden grund seponeres. De laboratorieparametre, som skal undersøges, bør (som et minimum) omfatte serum-ALAT, bilirubin, albumin, blod karbamid nitrogen, kreatinin og virologisk status: HBV-antigen/antistof og serumkoncentrationer af HBV-DNA, hvor det er muligt. Patienter, som udvikler tegn på leverinsufficiens under eller efter behandlingsophør, bør undersøges hyppigere, som det er hensigtsmæssigt.

Der er utilstrækkelige data om fordelene ved at genoptage behandling med lamivudin hos patienter, som efter behandlingsophør udvikler tegn på tilbagevendende hepatitis.

#### Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen. De hyppigst indrapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlipasæmi). Der foreligger rapporter med senreaktioner i form af neurologiske forstyrrelser (hypertoni, kramper, usædvanlig opførsel). Det er uvist, om disse neurologiske forstyrrelser er forbigående eller vedvarende. Børn, som før fødslen har været eksponeret for nukleosid- og nukleotidanaloger, bør følges og monitoreres klinisk og undersøges grundigt for mulige mitokondrielle forstyrrelser i tilfælde af tegn og symptomer herpå.

#### Pædiatriske patienter

Lamivudin er blevet givet til børn (fra og med 2 år) og unge med kompenseret kronisk hepatitis B. På grund af begrænsninger i data, kan administration af lamivudin ikke på nuværende tidspunkt anbefales til denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

#### Delta-hepatitis og hepatitis C

Lamivudins virkning hos patienter som er co-inficerede med hepatitis Delta eller hepatitis C er ikke klarlagt. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

#### Immunsupprimerende behandlinger

Der er begrænsede oplysninger om brugen af lamivudin til HBeAg-negative (præ-core mutant) patienter og til de brugere, som samtidig er i immunsupprimerende behandling, herunder cancerkemoterapi. Lamivudin skal anvendes med forsigtighed til disse patienter.

#### Monitorering

Patienter i behandling med Zeffix bør undersøges regelmæssigt. Serum-ALAT-niveauer bør monitoreres hver 3. måned, og HBV-DNA og HBeAg hver 6. måned.

#### Samtidig infektion med hiv

Til behandling af patienter, som samtidig er inficeret med hiv, og som er i behandling, eller hvor der er planlagt behandling med et antiretroviralt kombinationsregime inklusiv lamivudin, bør anvendes den dosis

lamivudin, som er foreskrevet til hiv-infektion (sædvanligvis 150 mg 2 gange daglig kombineret med andre antiretrovirale midler).

Den sædvanlige dosis på 100 mg lamivudin, der anvendes til behandling af HBV, er ikke egnet til patienter, der får hiv eller samtidig er inficeret med HBV og hiv. Hvis en patient med ikke-erkendt eller ubehandlet hiv-infektion får ordineret den dosis lamivudin, der anbefales til behandling af HBV, vil der sandsynligvis hurtigt fremkomme hiv-resistens og en begrænsning af behandlingsmulighederne pga. den subterapeutiske dosis og den uhensigtsmæssige anvendelse af monoterapi til hiv behandling. Hiv-rådgivning og -test bør tilbydes alle patienter før påbegyndelse af behandling med lamivudin mod HBV samt periodisk under behandlingen.

#### Transmission af hepatitis B

Der er begrænset information om maternel-føtal transmission af hepatitis B-virus hos gravide kvinder i behandling med lamivudin. Det anbefalede standard hepatitis B-vaccinationsprogram til spædbørn bør følges.

Patienter bør orienteres om, at behandling med lamivudin ikke har vist sig at forebygge risikoen for overførsel af hepatitis B-virus til andre, og der bør derfor fortsat tages passende forholdsregler.

#### Interaktion med andre lægemidler

Zeffix må ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin eller emtricitabin (se pkt. 4.5).

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

#### Hjælpstoffer

##### *Saccharose*

Patienter med sjældne arvelige problemer med fructoseintolerance, glukose-galactose malabsorption eller sucrase-isomaltaseinsufficiens bør ikke tage denne medicin.

Patienter med diabetes bør orienteres om, at hver dosis oral opløsning (100 mg = 20 ml) indeholder 4 g sukker.

##### *Propylparahydroxybenzoat og methylparahydroxybenzoat*

Den orale opløsning indeholder propyl- og methylparahydroxybenzoat. Disse stoffer kan forårsage en allergisk reaktion (muligvis forsinket).

##### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder 58,8 mg natrium pr. 20 ml, svarende til 2,9 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Sandsynligheden for metaboliske interaktioner er lav som følge af begrænset metabolisme og plasmaproteinbinding og næsten fuldstændig renal elimination af uomdannet lægemiddelstof.

Lamivudin udskilles hovedsageligt ved aktiv organisk kationisk sekretion. Muligheden for interaktioner med andre samtidigt indgivne lægemidler bør overvejes, særligt hvis deres udskillelse primært sker ved aktiv renal sekretion via det organiske kationiske transportsystem, f.eks. trimethoprim. Andre lægemidler (f.eks. ranitidin, cimetidin) udskilles kun delvist ved denne mekanisme og har vist sig ikke at interagere med lamivudin.

Det er ikke sandsynligt, at stoffer som påviseligt overvejende udskilles enten via den aktive organiske anioniske vej eller ved glomerulær filtration giver klinisk betydende interaktioner med lamivudin. Administration af trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg øger lamivudinesponeringen med ca. 40 %. Lamivudin påvirker ikke farmakokinetikken af trimethoprim eller sulfamethoxazol. Dosisjustering af lamivudin er dog ikke nødvendig, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion.

For zidovudin ses en beskedent stigning i  $C_{\max}$  (28 %), når det gives sammen med lamivudin, men den samlede eksposition (AUC) ændres ikke signifikant. Zidovudin har ingen indvirkning på farmakokinetikken af lamivudin (se pkt. 5.2).

Lamivudin har ingen farmakokinetisk interaktion med alfa-interferon, når de to lægemidler gives samtidigt. Der er ikke set nogen uønskede klinisk betydende interaktioner hos patienter, som tager lamivudin samtidig med almindeligt anvendte immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin A). Der er dog ikke lavet formelle interaktionsstudier.

#### Emtricitabin

På grund af lighspunkter må Zeffix ikke administreres sammen med andre cytidinanaloger, såsom emtricitabin. Derudover må Zeffix ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin (se pkt. 4.4).

#### Cladribin

*In vitro* hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin. Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin.

#### Sorbitol

Samtidig administration af sorbitolopløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en enkelt 300 mg dosis (daglig dosis til voksen med hiv) lamivudin oral opløsning resulterede i dosisafhængige fald på 14 %, 32 % og 36 % i lamivudineksponering ( $AUC_{\infty}$ ) og 28 %, 52 % og 55 % fald i lamivudins  $C_{\max}$  hos voksne. Undgå vedvarende anvendelse af Zeffix sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol), når det er muligt. Overvej hyppigere overvågning af HBV virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Dyrestudier med lamivudin viste øget forekomst af tidlig død af embryoner hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Det er vist, at lamivudin overføres via moderkagen hos mennesker.

Tilgængelige humane data fra det Antiretrovirale Graviditetsregister rapporterer om flere end 1.000 graviditeter med eksponering i første trimester og flere end 1.000 graviditeter med eksponering i andet og tredje trimester; data tyder ikke på misdannelser og føtal/neonatal effekt. Færre end 1 % af disse kvinder er blevet behandlet for HBV, mens størstedelen var behandlet for hiv med højere doser og med anden samtidig medicinering. Zeffix kan anvendes under graviditeten, hvis det er nødvendigt klinisk.

Hos patienter, som bliver gravide under behandling med lamivudin, bør det vurderes, om der er en risiko for tilbagevenden af hepatitis ved ophør med lamivudin.

#### Amning

Baseret på erfaringer fra mere end 200 mor/barn par i hiv-behandling var serumkoncentrationen af lamivudin hos ammede spædbørn, hvis mødre var i hiv-behandling, meget lav (mindre end 4 % af maternal

serumkoncentration) og faldt gradvist til udetekterbare niveauer, når de ammede spædbørn nåede 24 ugers alderen. Den totale mængde lamivudin indtaget af et ammet spædbarn er meget lav og resulterer derfor sandsynligvis i en grad af påvirkning, der medfører en suboptimal antiviral effekt. Amning er ikke kontraindiceret ved maternel hepatitis B, hvis barnet er blevet passende behandlet med hensyn til forebyggelse af hepatitis B ved fødslen, og der er ingen tegn på, at lave koncentrationer af lamivudin i modermælken fører til bivirkninger hos det ammede spædbarn. Amning kan derfor overvejes hos ammende mødre i behandling med lamivudin mod HBV under hensyntagen til fordele ved amning for barnet samt fordele ved behandling for moderen. I tilfælde hvor der på trods af passende forebyggende behandling sker overførsel af HBV fra moder til barn, bør det overvejes at afbryde amningen for at nedsætte risikoen for udvikling af resistens over for lamivudin hos spædbarnet.

#### Fertilitet

Reproduktionsstudier i dyr har ikke vist nogen virkning på mandlig eller kvindelig fertilitet (se pkt. 5.3).

#### Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Patienter skal informeres om, at utilpashed og træthed har været rapporteret under behandling med lamivudin. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for lamivudin skal tages i betragtning, når patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner vurderes.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammenfatning af bivirkningsprofilen

Forekomsten af bivirkninger og unormale laboratoriefund (bortset fra stigninger i ALAT og CPK se nedenfor) var ens mellem de patienter, som blev behandlet med henholdsvis lamivudin og placebo. De hyppigst rapporterede bivirkninger var utilpashed og træthed, luftvejsinfektioner, ubehag i hals og fra mandler, hovedpine, mavesmerter og -ubehag, kvalme, opkastning og diarré.

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkningsfrekvensen er nævnt nedenfor efter systemorganklasse og frekvens. Kategorisering efter frekvens er kun foretaget for de bivirkninger, som vurderes at have en kausal sammenhæng med lamivudin.

Frekvenserne er defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Kategoriseringen af bivirkningsfrekvenserne er primært baseret på erfaringer fra kliniske studier, herunder i alt 1.171 patienter med kronisk hepatitis B, der fik 100 mg lamivudin.

<b>Blod og lymfesystem</b>	
Frekvens ikke kendt	Thrombocytopeni
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget sjælden	Laktacidose
<b>Immunsystemet</b>	
Sjælden	Angioødem
<b>Lever og galdeveje</b>	
Meget almindelig	Stigninger i ALAT (se pkt. 4.4)
Forværring af hepatitis, hovedsagelig set ved stigninger i serum ALAT, er rapporteret under behandling og ved stop af behandling med lamivudin. De fleste tilfælde har været selvbegrænsende, men dødelig udgang er rapporteret i meget sjældne tilfælde (se pkt. 4.4).	
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Udslæt, kløe
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Stigninger i CPK
Almindelig	Muskellidelser, herunder myalgi og kramper*
Frekvens ikke kendt	Rabdomyolyse

\* I fase III studier var hyppigheden observeret i lamivudin-behandlingsgruppen ikke større end hyppigheden observeret i placebogruppen.

#### Pædiatrisk population

Baseret på begrænset data hos børn mellem 2 og 17 år, blev der ikke identificeret nye sikkerhedsanliggender sammenlignet med voksne.

#### Andre særlige populationer

Hos patienter med hiv-infektion er der rapporteret om tilfælde af pancreatitis og perifer neuropati (eller paræstesi). Hos patienter med kronisk hepatitis B blev der ikke observeret nogen forskel i forekomsten af disse hændelser mellem patienter i placebo- og lamivudinbehandling.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der er ikke set særlige tegn eller symptomer i forbindelse med akut overdosering med lamivudin, bortset fra dem, der er angivet som bivirkninger.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges, og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, selvom dette ikke er undersøgt.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation – Antivirale midler til systemisk brug, nukleosid og nukleotid revers transkriptase-hæmmere, ATC-kode: J05A F05.

#### Virkningsmekanisme

Lamivudin er et antiviralt stof, som er yderst aktivt mod hepatitis B-virus i alle afprøvede cellelinjer og i eksperimentelt inficerede forsøgsdyr.

Lamivudin metaboliseres af både inficerede og ikke-inficerede celler til triphosphat-(TP) derivatet, som er den aktive form af udgangsstoffet. Den intracellulære halveringstid af triphosphatet i hepatocytter er 17-19 timer *in vitro*. Lamivudin-TP fungerer som et substrat for HBV viral polymerase.

Dannelsen af yderligere viralt DNA blokeres ved inkorporering af lamivudin-TP i kæden og efterfølgende afslutning af kæden.

Lamivudin-TP påvirker ikke den normale cellulære deoxynukleotidmetabolisme. Det er ligeledes kun en svag hæmmer af mammale DNA alfa- og beta-polymeraser. Desuden har lamivudin-TP lille indvirkning på DNA-indholdet i mammale celler.

I studier med henblik på at fastslå potentiel stoffeffekt på mitokondriestruktur, DNA-indhold og funktion havde lamivudin ingen væsentlige toksiske virkninger. Stoffet har et meget lavt potentiale for at nedsætte mitokondrielt DNA-indhold. Det inkorporeres ikke permanent i mitokondrie-DNA, og virker ikke som hæmmer af mitokondrie-DNA gamma-polymerase.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Erfaring med patienter med HBeAg-positiv CHB og kompenseret leversygdom*

I kontrollerede studier viste 1 års behandling med lamivudin signifikant suppression af HBV-DNA-replikation (34-57 % af patienterne var under assay detektionsgrænserne (Abbott Genostics solution hybridization assay, LLOD < 1,6 pg/ml)], normaliseret ALAT-niveau (40-72 % af patienterne), induceret HBeAg-serokonversion (bortfald af HBeAg og HBeAb-detektion med HBV-DNA bortfald [ved konventionel assay], 16-18 % af patienterne), forbedret histologi (38-52 % af patienterne havde  $\geq 2$  points fald i Knodell histologisk aktivitets index [HAI]), og reduceret fibroseudvikling (hos 3-17 % af patienterne) og udvikling til cirrose.

Fortsat lamivudin behandling i yderligere 2 år hos patienter, som ikke opnåede HBeAg-serokonversion i de initiale 1 års kontrollerede studier, resulterede i yderligere forbedring i brofibrose. Hos patienter med YMDD-mutation-HBV udviste 41/82 (50 %) patienter forbedring af leverinflammation og 40/56 (71 %) patienter uden YMDD-mutation-HBV udviste forbedring. Forbedring i brofibrose viste sig hos 19/30 (63 %) patienter uden YMDD-mutation og hos 22/44 (50 %) patienter med mutation. Fem procent (3/56) af patienterne uden YMDD-mutation og 13 procent (11/82) af patienterne med YMDD-mutation udviste forværring i leverinflammation sammenlignet med præ-behandling. Udvikling af cirrose opstod hos 4/68 (6 %) patienter med YMDD-mutation, hvorimod ingen patienter uden mutation udviklede cirrose.

I et udvidet behandlingsstudie med asiatiske patienter (NUCB3018) var HBeAg-serokonversionsraten og ALAT-normaliseringsraten ved slutningen af den 5-årige behandlingsperiode henholdsvis 48 % (28/58) og 47 % (15/32). HBeAg-serokonversion var øget hos patienter med forhøjede ALAT-niveauer; 77 % (20/26) patienter, med præ-behandling ALAT > 2 x ULN, serokonverterede. Ved afslutningen af de 5 år havde alle patienter HBV-DNA niveauer der var udetekterbare eller lavere end præ-behandlingsniveauer.

Yderligere resultater fra studiet med YMDD-mutationsstatus er opsummeret i tabel 2.

**Tabel 2: Resultater på effekten efter 5 år med YMDD-status (asiatisk studie) NUCB3018**

<i>Status for YMDD-mutation-HBV</i>	Personer, % (nr.)	
	YMDD <sup>1</sup>	Ikke-YMDD <sup>1</sup>
<b><u>HBeAg-serokonversion</u></b>		
- Alle patienter	38 (15/40)	72 (13/18)
- <i>Baseline</i> ALAT ≤ 1 x ULN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- <i>Baseline</i> ALAT > 2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b><u>Udetekterbar HBV-DNA</u></b>		
- <i>Baseline</i> <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Uge 260 <sup>4</sup> negativ	8 (2/25)	0
positiv < <i>baseline</i>	92 (23/25)	100 (4/4)
positiv > <i>baseline</i>	0	0
<b><u>ALAT-normalisering</u></b>		
- <i>Baseline</i> normal	28 (11/40)	33 (6/18)
over normal	73 (29/40)	67 (12/18)
- Uge 260 normal	46 (13/28)	50 (2/4)
over normal < <i>baseline</i>	21 (6/28)	0
over normal > <i>baseline</i>	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Patienter kategoriseret som havende YMDD-mutation var patienter med ≥ 5 % YMDD-mutation-HBV på ethvert årligt tidspunkt under den 5-årige studieperiode. Patienter kategoriseret som uden YMDD-mutation var patienter med > 95 % wild-type HBV på alle årlige tidspunkter under den 5-årige studieperiode.

2 Øvre normalgrænse.

3 Abbott Genostics solution hybridisation assay (LLOD < 1.6 pg/ml)

4 Chiron Quantiplex assay (LLOD 0.7 Meq/ml).

Sammenlignende data i henhold til YMDD-status var også tilgængelige for histologisk vurdering, men kun i op til 3 år. Hos patienter med YMDD-mutation-HBV udviste 18/39 (46 %) forbedringer i nekroinflammatorisk aktivitet og 9/39 (23 %) udviste forværring. Hos patienter uden mutation udviste 20/27 (74 %) forbedringer i nekroinflammatorisk aktivitet og 2/27 (7 %) udviste forværring.

Efter HBeAg-serokonversion er serologisk respons og klinisk bedring generelt vedvarende når behandling med lamivudin stoppes. Der kan dog forekomme tilbagefald efter serokonversion. I et længerevarende follow-up-studie med patienter, som tidligere havde serokonverteret og som var stoppet med lamivudin, opstod der sent virologisk tilbagefald hos 39 % af personerne. Efter HBeAg-serokonversion bør patienterne derfor monitoreres periodisk for at afgøre om det serologiske og kliniske respons opretholdes. Hos patienter, som ikke opretholder et vedvarende serologisk respons, bør behandling med enten lamivudin eller et andet antiviralt lægemiddel overvejes for at genoprette klinisk kontrol af HBV.

Hos patienter, der blev fulgt op til 16 uger efter ophør med behandlingen på 1 år, så man en hyppigere forekomst af forhøjet ALAT efter behandling hos de patienter, som havde fået lamivudin set i forhold til de patienter, som modtog placebo. En sammenligning af post-behandling ALAT-stigninger mellem uge 52 og uge 68 hos patienter, som ophørte med lamivudin behandling i uge 52 og patienter, fra samme studier, som modtog placebo under hele behandlingsforløbet er vist i tabel 3.

Andelen af patienter som havde post-behandling ALAT-stigninger, i forbindelse med en stigning i bilirubin-niveauer, var lav og ensartet hos patienter, der modtog enten lamivudin eller placebo.

**Tabel 3: Post-behandling ALAT-stigninger i to placebokontrollerede studier hos voksne**

Abnorm værdi	Patienter med stigninger i ALAT / Patienter med observationer*	
	Lamivudin	Placebo
ALAT $\geq 2 \times$ <i>baseline</i> -værdien	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALAT $\geq 3 \times$ <i>baseline</i> -værdien <sup>†</sup>	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALAT $\geq 2 \times$ <i>baseline</i> -værdien og absolut ALAT > 500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALAT $\geq 2 \times$ <i>baseline</i> -værdien; og bilirubin > 2 x ULN og $\geq 2 \times$ <i>baseline</i> -værdien	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

\*Hver patient kan være repræsenteret i en eller flere kategorier.

<sup>†</sup>Sammenlignelig med 3. grads toksicitet i henhold til modificerede WHO kriterier.

ULN = Upper limit of normal (øvre normale grænse).

#### *Erfaring med patienter med HBeAg-negativ CHB*

Initiale data indikerer, at effekten af lamivudin hos patienter med HBeAg-negativ CHB er ens med effekten hos patienter med HBeAg-positiv CHB, 71 % af patienterne har HBV-DNA suppression under detektionsgrænsen for assayet, 67 % ALAT-normalisering og 38 % med forbedring i HAI efter et års behandling. Når lamivudin blev seponeret, fik hovedparten af patienterne (70 %) en tilbagevendende af virusreplikation. Data er tilgængelige fra et udvidet behandlingsstudie med HBeAg-negative patienter (NUCAB3017), der blev behandlet med lamivudin. Efter to års behandling i dette studie, opstod der ALAT-normalisering og udetekterbar HBV-DNA hos henholdsvis 30/69 (43 %) og 32/68 (47 %) af patienterne, og forbedring af nekroinflammatorisk score hos 18/49 (37 %) af patienterne. Hos patienter uden YMDD-mutation-HBV udviste 14/22 (64 %) forbedring i nekroinflammatorisk score og 1/22 (5 %) patienter udviste forværring sammenlignet med præ-behandling. Hos patienter med mutation udviste 4/26 (15 %) patienter forbedring i nekroinflammatorisk score og 8/26 (31 %) patienter udviste forværring sammenlignet med præ-behandling. Ingen patienter i begge grupper udviklede cirrose.

#### *Hyppighed af YMDD-mutation-HBV og påvirkning af behandlingsrespons*

Lamivudin-monoterapi resulterer i selektion af YMDD-mutation-HBV hos ca. 24 % af patienterne efter 1 års behandling, og stiger til 69 % efter 5 års behandling. Udvikling af YMDD-mutation-HBV er associeret med reduceret behandlingsrespons hos nogle patienter, som viser sig ved øgede HBV-DNA-niveauer og forhøjelse af ALAT fra tidligere terapiniveauer, progression af tegn og symptomer på hepatitis sygdom og/eller forværring af hepatiske nekroinflammatoriske fund. På grund af risikoen for YMDD-mutation-HBV er lamivudin monoterapi ikke hensigtsmæssig hos patienter med målbart serum HBV-DNA ved eller efter 24 ugers behandling (se pkt. 4.4).

I et dobbeltblindet studie med CHB patienter med YMDD-mutation-HBV og kompenseret leversygdom (NUC20904) og med et reduceret virologisk og biokemisk respons over for lamivudin (n=95) resulterede tilføjelse af adefovirdipivoxil 10 mg 1 gang daglig til igangværende behandling med lamivudin 100 mg i 52 uger i et gennemsnitligt fald i HBV-DNA på 4.6 log<sub>10</sub> kopier/ml sammenlignet med en gennemsnitlig stigning på 0,3 log<sub>10</sub> kopier/ml hos patienter, der fik lamivudin monoterapi. Normalisering af ALAT-niveauer opstod hos 31 % (14/45) af de patienter, der modtog kombinationsbehandling *versus* hos 6 % (3/47)

af de patienter, der fik lamivudin monoterapi. Virussuppression blev opretholdt (follow on studie NUC20917) med kombinationsbehandling under det andet behandlingsår frem til uge 104 hos patienter, der fortsat havde forbedret virologiske og biokemiske respons.

I et retrospektivt studie til bestemmelse af de faktorer, der er forbundet med fremkomst af HBV-DNA, blev 159 asiatiske HBeAg-positive patienter behandlet med lamivudin og fulgt i en medianperiode på næsten 30 måneder. De patienter, der havde HBV-DNA-niveauer på over 200 kopier/ml efter 6 måneders (24 ugers) behandling med lamivudin, havde en sandsynlighed på 60 % for at udvikle YMDD-mutation sammenlignet med 8 % hos de patienter, der havde HBV-DNA-niveauer på under 200 kopier/ml efter 24 måneders behandling med lamivudin. Risikoen for udvikling af YMDD-mutation var 63 % *versus* 13 % ved cut off værdi på 1.000 kopier/ml (NUCB3009 og NUCB3018).

#### *Erfaring med patienter med dekomenseret leversygdom*

Placebokontrollerede studier betragtes som upassende hos patienter med dekomenseret leversygdom og er ikke gennemført. I ikke-kontrollerede studier, hvor lamivudin blev administreret før og under transplantation, blev der påvist effektiv suppression af HBV-DNA og normalisering af ALAT. Hvis behandling med lamivudin blev fortsat efter transplantationen, var der nedsat HBV-reinfektion af transplantatet, øget tab af HBsAg og på et år en overlevelsesrate på 76-100 %.

Som forventet på grund af den samtidige immunosuppression er der en højere grad af fremkomst af YMDD-mutation-HBV efter 52 ugers behandling (36 % - 64 %) i gruppen af levertransplanterede end blandt immunkompetente CHB -patienter (14 % - 32 %).

Fyrre patienter (HbeAg-negative eller HbeAg-positive) med enten dekomenseret leversygdom eller recidiverende HBV efter levertransplantation og med YMDD-mutation blev inkluderet i en åben arm i studiet NUC20904. Tilføjelse af 10 mg adefovirdipivoxil én gang dagligt til den eksisterende behandling med 100 mg lamivudin i 52 uger medførte en medianreduktion i HBV-DNA på 4,6 log<sub>10</sub> kopier/ml. Der blev også set forbedringer i leverfunktionen efter et års behandling. Denne grad af virussuppression blev opretholdt (follow on studie NUC20917) med kombinationsbehandling i det andet behandlingsår frem til uge 104, og størsteparten af patienterne havde forbedrede leverfunktionsmarkører og fortsat klinisk fordel af behandlingen.

#### *Erfaring med CHB patienter med fremskreden fibrose eller cirrose*

I et placebokontrolleret studie med 651 patienter, med klinisk kompenseret kronisk hepatitis B og histologisk bekræftet fibrose eller cirrose, reducerede lamivudin behandling (middelvarighed 32 måneder) signifikant hyppigheden af overordnet sygdomsprogression, (34/436, 7,8 % for lamivudin *versus* 38/215, 17,7 % for placebo, p=0.001), demonstreret ved en signifikant reduktion i andelen af patienter, der havde øget Child-Pugh scores (15/436, 3,4 % *versus* 19/215, 8,8 %, p=0.023) eller udviklende hepatocellulær carcinoma (17/436, 3,9 % *versus* 16/215, 7,4 %, p=0.047). Hyppigheden af overordnet sygdomsprogression i lamivudingruppen var højere for patienter med detekterbar YMDD-mutation-HBV-DNA (23/209, 11 %) sammenlignet med dem uden detekterbar YMDD-mutation-HBV (11/221, 5 %). Sygdomsprogressionen hos YMDD-patienterne i lamivudingruppen var dog lavere end sygdomsprogressionen i placebogruppen (henholdsvis 23/209, 11 % *versus* 38/214, 18 %). Bekræftet HBeAg-serokonversion opstod hos 47 % (118/252) af de patienter, der blev behandlet med lamivudin, og 93 % (320/345) af de patienter, der fik lamivudin, blev HBV-DNA negative, (VERSANT [version 1], bDNA assay, LLOD < 0,7 MEq/ml under studiet.

#### *Erfaring med børn og unge*

Lamivudin er blevet givet til børn og unge med kompenseret CHB i et placebo-kontrolleret studie af 286 patienter i alderen fra 2 år til 17 år. Gruppen bestod primært af børn med minimal hepatitis B. En dosering på 3 mg/kg 1 gang daglig (op til maksimum 100 mg daglig) blev anvendt til børn i alderen 2-11 år, mens en dosering på 100 mg 1 gang daglig blev givet til unge på 12 år og derover. Denne dosering skal underbygges nærmere. Forskellen i HBeAg-serokonversions hastighed (HBeAg og HBV-DNA tab ved HbeAb-detektion)

mellem placebo og lamivudin var ikke statistisk signifikant i denne population (forekomsten efter 1 år var 13 % (12/95) for placebo *versus* 22 % (42/191) for lamivudin;  $p=0,057$ ). Forekomsten af YMDD-mutation-HBV var ens med den, der blev observeret hos voksne, fra 19 % ved uge 52 op til 45 % hos patienter i vedvarende behandling i 24 måneder.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Lamivudin absorberes godt fra mave-tarmkanalen, og oral biotilgængelighed hos voksne er normalt 80-85 %. Efter oral administration er gennemsnitstiden ( $T_{max}$ ) til maksimale serumkoncentrationer ( $C_{max}$ ) omkring en time. Ved terapeutiske dosisniveauer, dvs. 100 mg 1 gang daglig, er  $C_{max}$  ca. 1,1-1,5 µg/ml og  $C_{min}$ -niveauer er 0,015-0,020 µg/ml.

Administration af lamivudin sammen med mad resulterer i en forsinket  $T_{max}$  og en lavere  $C_{max}$  (nedsat med op til 47 %). Omfanget af absorptionen af lamivudin påvirkes dog ikke (baseret på AUC), derfor kan lamivudin tages med eller uden mad.

### Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er 1,3 l/kg ifølge intravenøse studier. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset plasmaproteinbinding til albumin.

Begrænsede data viser, at lamivudin penetrerer centralnervesystemet og når ud i cerebrospinalvæsken. 2-4 timer efter oral indgift var det gennemsnitlige forhold mellem koncentrationen af lamivudin i cerebrospinalvæsken og serum ca. 0,12.

### Biotransformation

Lamivudin udskilles hovedsageligt ved renal ekskretion af uomodannet stof. Sandsynligheden for metaboliske stofinteraktioner med lamivudin er lav på grund af begrænset (5-10 %) levermetabolisme og lav plasmaproteinbinding.

### Elimination

Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er ca. 0,3 l/h/kg. Den observerede elimineringshalveringstid er 18 til 19 timer. Hovedparten af lamivudin udskilles uomodannet i urinen via glomerulær filtration og aktiv sekretion (via det organiske kationiske transportsystem). Renal clearance er ansvarlig for omkring 70 % af eliminationen af lamivudin.

### Særlige populationer

Studier hos patienter med nedsat nyrefunktion viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes ved dysfunktion af nyrene. Dosisreduktion er nødvendig til patienter med kreatininclearance under 50 ml/minut (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken af lamivudin er upåvirket af nedsat leverfunktion. Ifølge begrænsede data fra patienter, som fik levertransplantation, påvirker nedsat leverfunktion ikke farmakokinetikken af lamivudin nævneværdigt, medmindre den er ledsaget af nedsat nyrefunktion.

Hos ældre patienter tyder den farmakokinetiske profil af lamivudin på, at normal ældning med ledsagende nedsættelse af nyrefunktionen ikke har nogen klinisk signifikant effekt på ekspositionen af lamivudin undtagen hos patienter med kreatininclearance under 50 ml/min (se pkt. 4.2).

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Indgift af høje doser lamivudin i dyretoksicitetsstudier var ikke forbundet med nogen særlig organotoksicitet. Ved de højeste doser fandtes mindre påvirkning af indikatorer for lever- og nyrefunktion samt af og til

reduktioner af levervægt. Reduktion i erythrocyt- og neutrofiltal blev identificeret som de virkninger, der mest sandsynligt var af klinisk relevans. Disse hændelser blev sjældent set i kliniske studier.

Lamivudin var ikke mutagent i bakterietests, men viste som mange andre nukleosidanaloger aktivitet i en *in vitro* cytogenprøve og i muse-lymfomprøven. Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer omkring 60-70 gange højere end de forventede kliniske plasmakoncentrationer. Da lamivudins mutagene aktivitet *in vitro* ikke bekræftes i *in vivo* tests, kan det konkluderes, at der ikke skulle være risiko for genotoksicitet hos patienter i behandling med lamivudin.

Reproduktionsstudier i dyr har ikke vist tegn på teratogenese og viste ingen effekt på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner. Hos gravide kaniner inducerer lamivudin tidlig fosterdød ved doser sammenlignelige med dem opnået hos mennesker, men dette ses, selv ved meget høje systemiske eksponeringer, ikke hos rotter.

Resultaterne fra langtidskarcinogenicitetsstudier med lamivudin hos rotter og mus viste intet karcinogent potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Saccharose (20 % w/v)  
Methylparahydroxybenzoat (E218)  
Propylparahydroxybenzoat (E216)  
Citronsyre (vandfri)  
Propylenglycol (E1520)  
Natriumcitrat  
Syntetisk jordbærsmagsstof  
Syntetisk banansmagsstof  
Vand, rensset

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter første åbning: 1 måned.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Uigennemsigtig, hvid high density polyethylen (HDPE)-flaske med børnesikret låg af polypropylen. Pakningen indeholder desuden et tilpansningsstykke af polyethylen samt en 10 ml oral applikator bestående af

et kammer af polypropylen (med angivelse af ml) og et stempel af polyethylen. Den orale applikator er vedlagt til nøjagtig afmåling af den foreskrevne dosis oral opløsning.

Pakning med 240 ml lamivudin oral opløsning.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/99/114/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. juli 1999

Dato for seneste fornyelse: 23. juni 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse  
Filmovertrukket tablet:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polen

Oral opløsning:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus  
Dublin 24,  
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL TABLETTER: 28 TABLETTER, 84 TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zeffix 100 mg filmovertrukne tabletter  
lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg lamivudin

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/114/001 28 tabletter  
EU/1/99/114/002 84 tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

zeffix 100 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**28 TABLETTER, 84 TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zeffix 100 mg tabletter  
lamivudin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL ORAL OPLØSNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zeffix 5 mg/ml oral opløsning  
lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml af den orale opløsning indeholder 5 mg lamivudin

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder blandt andet:  
sukker (saccharose), natrium, propylenglycol (E1520), konserveringsmidler: methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hver flaske indeholder 240 ml oral opløsning  
Pakningen indeholder en oral applikator.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Kasseres 1 måned efter første åbning af flasken

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/114/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

zeffix 5 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**FLASKEETIKET TIL ORAL OPLØSNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zeffix 5 mg/ml oral opløsning  
lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml af den orale opløsning indeholder 5 mg lamivudin

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder blandt andet:  
sukker (saccharose), natrium, propylenglycol (E1520), konserveringsmidler: methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hver flaske indeholder 240 ml oral opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Kasseres 1 måned efter første åbning af flasken

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/114/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Zeffix 100 mg filmovertrukne tabletter lamivudin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zeffix
3. Sådan skal du tage Zeffix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Det aktive lægemiddelstof i Zeffix er lamivudin.

#### Zeffix bruges til behandling af langvarig (kronisk) hepatitis B-infektion hos voksne.

Zeffix er et antiviralt lægemiddel, der undertrykker hepatitis B-virus i kroppen. Det tilhører en gruppe af lægemidler kaldet *nukleosidanalogue revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er)*.

Hepatitis B er en virus, som inficerer leveren og forårsager langvarig (kronisk) infektion, hvilket kan medføre leverskader. Zeffix kan bruges til patienter, hvis lever er skadet, men stadig fungerer normalt (kompenseret leversygdom), og i kombination med andre lægemidler, til patienter hvis lever er skadet, og som ikke længere fungerer normalt (dekomenseret leversygdom).

Behandling med Zeffix kan nedsætte mængden af hepatitis B-virus i kroppen. Derved kan leverskaden mindskes og leverfunktionen forbedres. Ikke alle reagerer på behandling med Zeffix på samme måde. Lægen vil følge effekten af din behandling med regelmæssige blodprøver.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zeffix

Din læge bør tilbyde rådgivning og test for hiv-infektion, før du starter behandling med lamivudin for hepatitis B-infektion og under behandlingen. Hvis du har eller får en hiv-infektion, se punkt 3.

#### Tag ikke Zeffix

- hvis du er **allergisk** over for lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zeffix (*angivet i punkt 6*).
- ➔ **Kontakt lægen**, hvis du mener dette gælder for dig.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Nogle personer, som tager Zeffix eller andre lignende lægemidler, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger. Du skal derfor være opmærksom på en øget risiko:

- hvis du nogensinde har haft andre typer **leversygdom**, såsom hepatitis C
- hvis du er svært **overvægtig** (især hvis du er en kvinde).

→ **Kontakt lægen, hvis noget af dette gælder for dig.** Du kan have behov for ekstra kontrolbesøg, inklusive blodprøver, mens du tager lægemidlet. **Se punkt 4** for mere information omkring risikoen.

**Stop ikke med at tage Zeffix** uden lægens anvisning, da der er en risiko for, at din hepatitis forværres. Når du er færdig med behandlingen med Zeffix, vil lægen følge dig i mindst 4 måneder for at holde øje med eventuelle problemer. Det betyder, at der vil blive taget blodprøver for at kontrollere, om der er forhøjet niveau af leverenzymen, som kan tyde på leverskade. Se punkt 3 for mere information om, hvordan du skal tage Zeffix.

### Beskyt andre personer

Hepatitis B-infektion spredes ved seksuel kontakt med nogen, der har infektionen, eller ved overførsel af inficeret blod (f.eks. ved at dele kanyler). Zeffix vil ikke forhindre, at du kan overføre hepatitis B-infektion til andre. For at beskytte andre personer mod at blive smittet med hepatitis B:

- **Brug kondom** ved oralsex, analsex eller samleje
- **Undgå overførsel af blod** – lad f.eks. være med at dele nåle.

### Brug af andre lægemidler sammen med Zeffix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk at informere lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage et nyt lægemiddel, mens du tager Zeffix.

### Disse lægemidler må ikke tages sammen med Zeffix:

- lægemidler (ofte opløsninger), der indeholder sorbitol og andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt
- andre lægemidler indeholdende lamivudin, der bruges til behandling af **hiv-infektion** (nogle gange kaldet aids-virus)
- emtricitabin, der bruges til behandling af **hiv-** eller **hepatitis B-infektion**
- cladribin, der bruges til behandling af **hårcelleleukæmi**.

→ **Fortæl det til lægen**, hvis du bliver behandlet med nogen af disse.

### Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

→ **Tal med lægen** omkring risici og fordele ved at tage Zeffix under graviditeten.

Stop ikke med at tage Zeffix uden lægens anvisning.

### Amning

Zeffix kan udskilles i mælken. Hvis du ammer, eller overvejer at amme:

→ **Kontakt lægen**, før du tager Zeffix.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Zeffix kan gøre dig træt, hvilket kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

→ Før ikke motorkøretøj og betjen ikke maskiner, med mindre du er sikker på, at din evne hertil ikke er påvirket.

### **Zeffix indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Zeffix**

**Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.** Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

#### **Hold jævnligt kontakt med lægen**

Zeffix hjælper med til at få kontrol over din hepatitis B-infektion. Du skal tage Zeffix hver dag for at få kontrol over din infektion og for at forhindre, at din sygdom forværres.

➔ **Hold kontakt til lægen og afbryd ikke behandlingen med Zeffix uden lægens anvisning.**

#### **Hvor meget skal du tage**

**Den sædvanlige dosis Zeffix er 1 tablet (100 mg lamivudin) én gang daglig.**

Lægen kan ordinere en lavere dosis, hvis du har problemer med nyrerne. Zeffix oral opløsning er til rådighed for personer, der har brug for en lavere dosis end den sædvanlige, eller som ikke kan tage tabletter.

➔ **Kontakt lægen, hvis dette gælder for dig.**

#### **Patienter, der også har eller kan få en hiv-infektion**

Hvis du har eller får hiv, som ikke bliver behandlet med lægemidler, mens du tager lamivudin til behandling af hepatitis B-infektion, kan hiv-virus udvikle resistens over for visse hiv-lægemidler og blive sværere at behandle. Lamivudin kan også anvendes til behandling af en hiv-infektion. Tal med lægen, hvis du har en hiv-infektion. Lægen kan behandle dig med et andet lægemiddel, der indeholder en højere dosis lamivudin, sædvanligvis 150 mg 2 gange dagligt, da den lavere dosis på 100 mg lamivudin ikke er tilstrækkelig høj til at behandle en hiv-infektion. Hvis du planlægger at ændre din hiv-behandling, skal du tale med lægen først.

➔ **Kontakt lægen, hvis dette gælder for dig.**

Tabletten skal synkes hel med vand. Zeffix kan tages sammen med eller uden mad.

#### **Hvis du har taget for meget Zeffix**

Hvis du ved et uheld har taget for meget Zeffix, skal du kontakte lægen, apoteket eller nærmeste skadestue for nærmere rådgivning. Hvis muligt, skal du vise dem Zeffix æsken.

#### **Hvis du har glemt at tage Zeffix**

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du husker det, og derefter fortsætte din behandling som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Zeffix**

Stop aldrig med at tage Zeffix uden først at spørge lægen til råds. Der er risiko for, at din hepatitis bliver værre (*se punkt 2*). Når du stopper med at tage Zeffix, vil lægen følge dig i mindst 4 måneder for at holde øje med eventuelle problemer. Det betyder, at der vil blive taget blodprøver for at kontrollere, om der er forhøjet niveau af leverenzymmer, som kan tyde på leverskade.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

I kliniske studier blev følgende bivirkninger rapporteret som almindelige: træthed, luftvejsinfektioner, ondt i halsen, hovedpine, mavepine eller -ubehag, kvalme, opkastning og diarré, stigning i leverenzymmer og enzymmer produceret i musklerne (*se nedenfor*).

### Allergiske reaktioner

Disse er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer). Symptomerne inkluderer:

- hævelser i ansigtet, hævede øjenlåg eller læber
- besvær med at synke eller trække vejret.

→ **Kontakt omgående lægen**, hvis du får disse symptomer. **Stop med at tage Zeffix.**

### Bivirkninger, der kan være forårsaget af Zeffix

**En meget almindelig bivirkning** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer), som kan vise sig i blodprøver, er:

- stigning i indholdet af leverenzymmer (*aminotransferaser*). Dette kan være tegn på betændelse eller leverskade.

**En almindelig bivirkning** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) er:

- kramper og muskelsmerter
- udslæt eller nældefeber på et hvilket som helst sted på kroppen.

**En almindelig bivirkning**, som kan vise sig i blodprøver, er:

- stigning i indholdet af enzymer, som dannes i musklerne (*kreatinfosfokinase*), som kan være tegn på ødelæggelse af muskelvæv.

**En meget sjælden bivirkning** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer) er:

- laktacidose (for meget mælkesyre i blodet).

### Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er set hos et meget lille antal personer, og deres nøjagtige hyppighed kendes ikke.

- nedbrydning af muskelvæv
- forværring af leversygdom, efter behandlingen med Zeffix er stoppet eller under behandlingen, hvis hepatitis B-virus bliver resistens over for Zeffix. Dette kan blive livstruende hos nogle personer.

En bivirkning, som kan vise sig i blodprøver, er:

- nedsat antal af de celler, der er involveret, når blod størkner (*trombocytopeni*).

### Hvis du får bivirkninger

→ **Kontakt lægen eller apotekspersonalet**, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Zeffix indeholder:

Det aktive stof er lamivudin. Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lamivudin.

De øvrige indholdsstoffer er: Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat, magnesiumstearat, hypromellose, titandioxid, macrogol 400, polysorbat 80, syntetisk gul og rød jernoxid.

### Udseende og pakningsstørrelser

Zeffix filmovertrukne tabletter leveres i forseglede blisterfolie med 28 eller 84 tabletter. Tabletterne er karamelfarvede, filmovertrukne, kapselformede, bikonvekse og præget "GX CG5" på den ene side.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Fremstiller

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polen

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

### България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел: + 359 80018205

### Luxembourg/Luxemburg

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



**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 (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline , S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**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 (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Zeffix 5 mg/ml oral opløsning lamivudin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zeffix
3. Sådan skal du tage Zeffix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Det aktive lægemiddelstof i Zeffix er lamivudin.

#### Zeffix bruges til behandling af langvarig (kronisk) hepatitis B-infektion hos voksne.

Zeffix er et antiviralt lægemiddel, der undertrykker hepatitis B-virus i kroppen. Det tilhører en gruppe af lægemidler kaldet *nukleosidanalogue revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er)*.

Hepatitis B er en virus, som inficerer leveren og forårsager langvarig (kronisk) infektion, hvilket kan medføre leverskader. Zeffix kan bruges til patienter, hvis lever er skadet, men stadig fungerer normalt (kompenseret leversygdom), og i kombination med andre lægemidler til patienter, hvis lever er skadet, og som ikke længere fungerer normalt (dekomenseret leversygdom).

Behandling med Zeffix kan nedsætte mængden af hepatitis B-virus i kroppen. Derved kan leverskaden mindskes og leverfunktionen forbedres. Ikke alle reagerer på behandling med Zeffix på samme måde. Lægen vil følge effekten af din behandling med regelmæssige blodprøver.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zeffix

Din læge bør tilbyde rådgivning og test for hiv-infektion, før du starter behandling med lamivudin for hepatitis B-infektion og under behandlingen. Hvis du har eller får en hiv-infektion, se punkt 3.

#### Tag ikke Zeffix

- hvis du er **allergisk** over for lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zeffix (*angivet i punkt 6*).
- ➔ **Kontakt lægen**, hvis du mener dette gælder for dig.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Nogle personer, som tager Zeffix eller andre lignende lægemidler, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger. Du skal derfor være opmærksom på en øget risiko:

- hvis du nogensinde har haft andre typer **leversygdom**, såsom hepatitis C
- hvis du er svært **overvægtig** (især hvis du er en kvinde).

→ **Kontakt lægen, hvis noget af dette gælder for dig.** Du kan have behov for ekstra kontrolbesøg, inklusive blodprøver, mens du tager lægemidlet. **Se punkt 4** for mere information omkring risikoen.

**Stop ikke med at tage Zeffix** uden lægens anvisning, da der er en risiko for, at din hepatitis forværres. Når du er færdig med behandlingen med Zeffix, vil lægen følge dig i mindst 4 måneder for at holde øje med eventuelle problemer. Det betyder, at der vil blive taget blodprøver for at kontrollere, om der er forhøjet niveau af leverenzymen, som kan tyde på leverskade. Se punkt 3 for mere information om, hvordan du skal tage Zeffix.

### Beskyt andre personer

Hepatitis B-infektion spredes ved seksuel kontakt med nogen, der har infektionen, eller ved overførsel af inficeret blod (f.eks. ved at dele kanyler). Zeffix vil ikke forhindre, at du kan overføre hepatitis B-infektion til andre. For at beskytte andre personer mod at blive smittet med hepatitis B:

- **Brug kondom** ved oralsex, analsex eller samleje
- **Undgå overførsel af blod** – lad f.eks. være med at dele nåle.

### Brug af andre lægemidler sammen med Zeffix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler, eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk at informere lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage et nyt lægemiddel, mens du tager Zeffix.

### Disse lægemidler må ikke tages sammen med Zeffix:

- lægemidler (ofte opløsninger), der indeholder sorbitol og andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt
- andre lægemidler indeholdende lamivudin, der bruges til behandling af **hiv-infektion** (nogle gange kaldet aids-virus)
- emtricitabin, der bruges til behandling af **hiv-** eller **hepatitis B-infektion**
- cladribin, der bruges til behandling af **hårcelleleukæmi**.

→ **Fortæl det til lægen**, hvis du bliver behandlet med nogen af disse.

### Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

→ **Tal med lægen** omkring risici og fordele ved at tage Zeffix under graviditeten.

Stop ikke med at tage Zeffix uden lægens anvisning.

### Amning

Zeffix kan udskilles i mælken. Hvis du ammer, eller overvejer at amme:

→ **Kontakt lægen**, før du tager Zeffix.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Zeffix kan gøre dig træt, hvilket kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

→ Før ikke motorkøretøj og betjen ikke maskiner, med mindre du er sikker på, at din evne hertil ikke er påvirket.

### **Zeffix indeholder sukker, konserveringsmidler, propylenglycol og natrium**

Hvis du har sukkersyge, skal du være opmærksom på, at hver dosis Zeffix (100 mg = 20 ml) indeholder 4 g saccharose.

Zeffix indeholder saccharose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter. Saccharose kan være skadelig for tænderne.

Zeffix indeholder konserveringsmidler (*parahydroxybenzoater*), som kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Dette lægemiddel indeholder 400 mg propylenglycol i hver 20 ml dosis.

Dette lægemiddel indeholder 58,8 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 20 ml. Dette svarer til 2,9 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

### **3. Sådan skal du tage Zeffix**

**Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.** Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

#### **Hold jævnlige kontakt med lægen**

Zeffix hjælper med til at få kontrol over din hepatitis B-infektion. Du skal tage Zeffix hver dag for at få kontrol over din infektion og for at forhindre, at din sygdom forværres.

→ **Hold kontakt til lægen og afbryd ikke behandlingen med Zeffix** uden lægens anvisning.

#### **Hvor meget skal du tage**

**Den sædvanlige dosis Zeffix er 20 ml (100 mg lamivudin) én gang daglig.**

Lægen kan ordinere en lavere dosis, hvis du har problemer med nyrerne.

→ **Kontakt lægen**, hvis dette gælder for dig.

#### **Patienter, der også har eller kan få en hiv-infektion**

Hvis du har eller får hiv, som ikke bliver behandlet med lægemidler, mens du tager lamivudin til behandling af hepatitis B-infektion, kan hiv-virus udvikle resistens over for visse hiv-lægemidler og blive sværere at behandle. Lamivudin kan også anvendes til behandling af en hiv-infektion. Tal med lægen, hvis du har en hiv-infektion. Lægen kan behandle dig med et andet lægemiddel, der indeholder en højere dosis lamivudin, sædvanligvis 150 mg 2 gange dagligt, da den lavere dosis på 100 mg lamivudin ikke er tilstrækkelig høj til at behandle en hiv-infektion. Hvis du planlægger at ændre din hiv-behandling, skal du tale med lægen først.

→ **Kontakt lægen**, hvis dette gælder for dig.

Zeffix kan tages sammen med eller uden mad.

**Se illustrationen og vejledningen efter punkt 6 i denne indlægsseddel, der viser hvordan du skal afmåle en dosis og tage lægemidlet.**

#### **Hvis du har taget for meget Zeffix**

Hvis du ved et uheld har taget for meget Zeffix, skal du kontakte lægen, apoteket eller nærmeste skadestue for nærmere rådgivning. Hvis muligt, skal du vise dem Zeffix æsken.

### Hvis du har glemt at tage Zeffix

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du husker det, og derefter fortsætte din behandling som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

### Hvis du holder op med at tage Zeffix

Stop aldrig med at tage Zeffix uden først at spørge lægen til råds. Der er risiko for, at din hepatitis bliver værre (*se punkt 2*). Når du stopper med at tage Zeffix, vil lægen følge dig i mindst 4 måneder for at holde øje med eventuelle problemer. Det betyder, at der vil blive taget blodprøver for at kontrollere, om der er forhøjet niveau af leverenzymmer, som kan tyde på leverskade.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

I kliniske studier blev følgende bivirkninger rapporteret som almindelige: træthed, luftvejsinfektioner, ondt i halsen, hovedpine, mavepine eller -ubehag, kvalme, opkastning og diarré, stigning i leverenzymmer og enzymer produceret i musklerne (*se nedenfor*).

### Allergiske reaktioner

Disse er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer). Symptomerne inkluderer:

- hævelser i ansigtet, hævede øjenlåg eller læber
- besvær med at synke eller trække vejret.

→ **Kontakt omgående lægen**, hvis du får disse symptomer. **Stop med at tage Zeffix.**

### Bivirkninger, der kan være forårsaget af Zeffix

**En meget almindelig bivirkning** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer), som kan vise sig i blodprøver, er:

- stigning i indholdet af leverenzymmer (*aminotransferaser*). Dette kan være tegn på betændelse eller leverskade.

**En almindelig bivirkning** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) er:

- kramper og muskelsmerter
- udslæt eller nældefeber et hvilket som helst sted på kroppen.

**En almindelig bivirkning**, som kan vise sig i blodprøver, er:

stigning i indholdet af enzymer, som dannes i musklerne (*kreatinfosfokinase*), som kan være tegn på ødelæggelse af muskelvæv.

**En meget sjælden bivirkning** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer) er:

- laktacidose (for meget mælkesyre i blodet).

### Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er set hos et meget lille antal personer, og deres nøjagtige hyppighed kendes ikke.

- nedbrydning af muskelvæv
- forværring af leversygdom, efter behandlingen med Zeffix er stoppet eller under behandlingen, hvis hepatitis B-virus bliver resistens over for Zeffix. Dette kan blive livstruende hos nogle personer.

En bivirkning, som kan vise sig i blodprøver, er:

- nedsat antal af de celler, der er involveret, når blod størkner (*trombocytopeni*).

### **Hvis du får bivirkninger**

→ **Tal med lægen eller apotekspersonalet**, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Kasseres 1 måned efter første åbning af flasken.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Zeffix indeholder:**

Det aktive stof er lamivudin. En ml oral opløsning indeholder 5 mg lamivudin.

De øvrige indholdsstoffer er: saccharose, methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216), citronsyre, propylenglycol (E1520), natriumcitrat, syntetisk jordbær- og banansmagstof og rensset vand.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Zeffix oral opløsning leveres i æsker, der indeholder en hvid polyethylenflaske med børnesikret låg. Opløsningen er klar, farveløs til svagt gul og med jordbær/banansmag. Flasken indeholder 240 ml lamivudinopløsning (5 mg/ml). Pakningen indeholder en applikator med angivelse af ml og et tilpasningsstykke, som skal sættes på flasken inden brug.

### **Fremstiller**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus  
Dublin 24,  
Irland

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 36 80088309

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524



**Ireland**

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

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

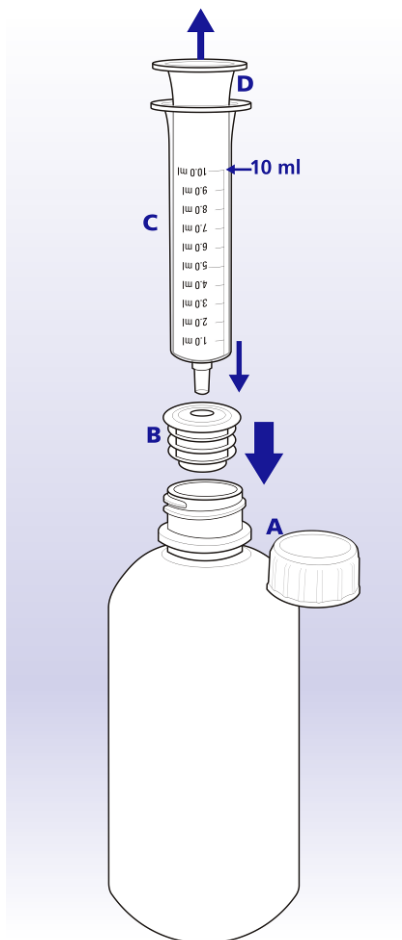
**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Sådan skal du afmåle en dosis og tage lægemidlet



Brug den orale applikator, der er vedlagt i pakningen, til nøjagtig afmåling af dosis (*se også punkt 3*). Applikatoren indeholder **10 ml opløsning**, når den er fuld.

- 1 Fjern plastikfolien** fra applikatoren / tilpasningsstykket.
- 2 Fjern tilpasningsstykket** fra applikatoren.
- 3 Fjern det børnesikre låg (A)**. Opbevar det sikkert.
- Hold fast om flasken. **Tryk tilpasningsstykket (B) så langt ned i flaskehalsen som muligt.**
- Stik applikatoren (C) godt ned i tilpasningsstykket.**
- Vend flasken på hovedet.
- Træk i applikatorens stempel (D)** indtil den indeholder den første del af din totale dosis.
- Vend flasken rigtigt. **Fjern applikatoren fra tilpasningsstykket.**
- Tag applikatoren i munden**, og hold applikatorens spids mod indersiden af din kind. **Tryk langsomt på stemplet**, så der er tid til at synke. **For kraftig sprøjten** bag til i halsen kan medføre risiko for kvælning.
- 10 Gentag punkt 5-9** på samme måde indtil du har fået din fulde dosis. Hvis din dosis f.eks. er 20 ml, skal du tage to fulde applikatorer (2 x 10 ml) med lægemidlet.

- 11 **Fjern applikatoren fra flasken** og vask den omhyggeligt i rent vand. Lad den tørre helt før den anvendes igen. Lad tilpasningsstykket blive siddende i flasken.
- 12 **Luk flasken godt** med låget.

Kassér den orale opløsning 1 måned efter første åbning af flasken.