

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeffix 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lamivudin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Karamellfarben, filmbeschichtet, kapselförmig, bikonvex, mit einer Größe von ungefähr 11 mm x 5 mm und auf einer Seite mit der Prägung „GX CG5“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zeffix ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen mit:

- kompensierter Lebererkrankung mit Nachweis aktiver Virusreplikation, persistierender Erhöhung der Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT [GPT])-Werte und histologischem Nachweis aktiver Leberentzündung und/oder Fibrose. Eine Einleitung der Lamivudin-Behandlung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein alternatives antivirales Arzneimittel mit einer höheren genetischen Barriere gegenüber Resistenzen nicht verfügbar oder dessen Anwendung nicht angemessen ist (siehe Abschnitt 5.1).
- dekompensierter Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz gegenüber Lamivudin aufweist (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Zeffix sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis B begonnen werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis für Zeffix beträgt 100 mg einmal täglich.

Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung sollte Lamivudin immer in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz gegenüber Lamivudin aufweist, angewendet werden, um das Resistenzrisiko zu verringern und eine schnelle virale Suppression zu erzielen.

Behandlungsdauer

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt.

- Bei Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B (CHB) ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens 6 bis 12 Monate über den Nachweis der HBeAg-Serokonversion (Verlust von HBeAg und HBV-DNA mit Nachweis von HBeAg-Antikörpern) hinaus fortgeführt werden, um das Risiko eines virologischen Rezidivs zu begrenzen, oder die

Behandlung sollte bis zur HBsAg-Serokonversion oder bis zum Wirkungsverlust (siehe Abschnitt 4.4) fortgesetzt werden. Nach Absetzen der Behandlung sollten die ALT (GPT)- und HBV-DNA-Serumwerte regelmäßig bestimmt werden, um einen späten virologischen Rückfall erkennen zu können.

- Bei Patienten mit HBeAg-negativer CHB (Prä-Core-Stopcodon-Mutante) ohne Zirrhose sollte die Behandlung zumindest bis zur HBs-Serokonversion oder bis zum Nachweis eines Wirkungsverlusts fortgeführt werden. Bei verlängerter Behandlungsdauer wird eine regelmäßige Neubewertung der Therapie empfohlen, um sicherzustellen, dass die Fortführung der gewählten Behandlung für den Patienten weiterhin angemessen ist.
- Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung oder Zirrhose und bei Empfängern von Lebertransplantaten wird ein Absetzen der Behandlung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn Lamivudin abgesetzt wird, sollten die Patienten regelmäßig auf eine wieder auftretende Hepatitis überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Resistenz

Bei Patienten mit entweder HBeAg-positiver oder HBeAg-negativer CHB kann die Entwicklung der YMDD (Tyrosin-Methionin-Aspartat-Aspartat)-Mutante des HBV zu einem verminderten Ansprechen auf Lamivudin führen, was anhand des Anstiegs der HBV-DNA- und der ALT (GPT)-Spiegel über die bisherigen Werte unter der Behandlung erkennbar ist. Um das Risiko einer Resistenzentwicklung bei Patienten unter einer Lamivudin-Monotherapie zu verringern, sollte basierend auf den Therapierichtlinien die Umstellung auf ein alternatives Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz zu Lamivudin zeigt, oder dessen zusätzliche Gabe in Betracht gezogen werden, wenn die Serum-HBV-DNA in Woche 24 der Behandlung oder danach noch detektierbar bleibt (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Behandlung von HIV-koinfizierten Patienten, deren aktuelle oder geplante Therapie Lamivudin oder eine Kombination aus Lamivudin und Zidovudin enthält, sollte die für die HIV-Infektion verschriebene Lamivudin-Dosis (üblicherweise 150 mg zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln) beibehalten werden.

Besondere Patientengruppen

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Lamivudin-Serumkonzentrationen (AUC) sind bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz aufgrund der verringerten renalen Ausscheidung erhöht. Die Dosierung sollte daher bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min reduziert werden. Wenn Dosen unter 100 mg benötigt werden, sollte Zeffix Lösung zum Einnehmen angewandt werden (siehe Tabelle 1 unten).

Tabelle 1: Dosierung von Zeffix bei Patienten mit verringerter renaler Clearance

Kreatinin-Clearance ml/min	Anfangsdosis für Zeffix Lösung zum Einnehmen*	Erhaltungsdosis einmal täglich
30 bis < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 bis < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 bis < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

*Zeffix Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Lamivudin pro ml.

Die Datenlage bei Patienten mit intermittierender Hämodialyse (Dialysedauer von nicht mehr als 4 Stunden 2- bis 3-mal wöchentlich) zeigt, dass nach der ersten Reduzierung der Dosierung von Lamivudin zur Anpassung an die Kreatinin-Clearance des Patienten keine weiteren Anpassungen der Dosierung während der Dialyse notwendig sind.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Daten von Patienten mit Leberfunktionsstörung, einschließlich solcher im Endstadium einer Lebererkrankung, die auf eine Transplantation warten, zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch eine Leberfunktionsstörung nicht signifikant verändert wird. Aufgrund dieser Daten ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht notwendig, außer bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten hat das mit steigendem Alter einhergehende Abnehmen der Nierenfunktion keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Lamivudin-Exposition, außer bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zeffix bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.4 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zeffix kann sowohl mit als auch unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Exazerbation der Hepatitis

Exazerbationen unter der Behandlung

Spontane Exazerbationen der chronischen Hepatitis B sind relativ häufig und durch vorübergehende Serum-ALT (GPT)-Anstiege gekennzeichnet. Nach Beginn der antiviralen Therapie kann ALT (GPT) bei einigen Patienten ansteigen, während die Serum-HBV-DNA-Spiegel abnehmen. Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung wurden diese Serum-ALT (GPT)-Anstiege im Allgemeinen nicht von einem Anstieg der Serum-Bilirubin-Konzentrationen oder Anzeichen einer hepatischen Dekompensation begleitet.

Bei längerer Therapiedauer sind HBV-Subpopulationen mit einer reduzierten Empfindlichkeit auf Lamivudin (YMDD-Mutante des HBV) identifiziert worden. Bei manchen Patienten kann die Entwicklung der YMDD-Mutante des HBV zu einer Verschlechterung der Hepatitis führen, die vor allem durch Erhöhung der Serum-ALT (GPT) und das Wiederauftreten der HBV-DNA nachgewiesen werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit der YMDD-Mutante des HBV sollte basierend auf den Therapierichtlinien die Umstellung auf ein alternatives Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz zu Lamivudin zeigt, oder dessen zusätzliche Gabe in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Exazerbationen nach Absetzen der Behandlung

Nach Absetzen der Hepatitis B-Behandlung wurden bei Patienten akute Exazerbationen der Hepatitis beobachtet, die üblicherweise anhand von Serum-ALT (GPT)-Anstiegen und Wiederauftreten von HBV-DNA nachgewiesen werden. In kontrollierten Phase-III-Studien mit behandlungsfreier Nachbeobachtung war nach Absetzen der Behandlung das Auftreten von ALT (GPT)-Erhöhungen (über mehr als das 3-Fache des Ausgangswerts) bei mit Lamivudin behandelten Patienten häufiger (21 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (8 %). Jedoch war der Anteil der Patienten, bei denen nach Behandlungsende Erhöhungen in Verbindung mit Bilirubin-Erhöhungen auftraten, gering und in beiden Behandlungsarmen ähnlich (siehe Tabelle 3 im Abschnitt 5.1). Bei den mit Lamivudin behandelten Patienten trat nach Ende der Behandlung die Mehrzahl der ALT (GPT)-Erhöhungen

zwischen 8 und 12 Wochen nach Behandlungsende auf. Die meisten Ereignisse waren selbst-limitierend, jedoch wurden auch tödliche Verläufe bei einer kleinen Anzahl von Fällen beobachtet. Falls Zeffix abgesetzt wird, sollen die Patienten sowohl klinisch überwacht werden als auch durch regelmäßige Bestimmung der Leberfunktionstests (ALT [GPT]- und Bilirubinspiegel) für mindestens 4 Monate und gegebenenfalls darüber hinaus, je nach klinischer Indikation.

Exazerbationen bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Für Transplantatempfänger und Patienten mit dekompensierter Zirrhose besteht ein größeres Risiko einer aktiven Virusreplikation. Aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion bei diesen Patienten kann die Reaktivierung der Hepatitis bei Absetzen von Lamivudin oder ein Verlust der Wirksamkeit während der Behandlung möglicherweise eine schwere und sogar lebensbedrohliche Dekompensation hervorrufen. Diese Patienten sollen auf klinische, virologische und serologische Parameter, die mit einer Hepatitis B verbunden sind, auf Leber- und Nierenfunktion und auf das antivirale Ansprechen während der Behandlung (mindestens einmal im Monat), und für mindestens weitere 6 Monate nach Behandlung, falls die Behandlung aus irgendeinem Grund abgebrochen wird, überwacht werden. Die zu kontrollierenden Laborparameter sollen (mindestens) Serum-ALT (GPT), Bilirubin, Albumin, Blutharnstoff, Kreatinin und die virologischen Parameter (HBV-Antigen/Antikörper, und, wenn möglich, Serum-HBV-DNA-Konzentration) einschließen. Patienten, die Anzeichen einer Leberinsuffizienz während oder nach der Behandlung zeigen, sind entsprechend häufiger zu überwachen.

Für Patienten, die nach Absetzen der Behandlung einen Hepatitis-Rückfall erleiden, liegen nur unzureichende Daten über den Nutzen einer Wiederaufnahme der Lamivudin-Behandlung vor.

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (erhöhte Serum-Lipase-Werte). Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Diese neurologischen Störungen können vorübergehend oder bleibend sein. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden.

Kinder und Jugendliche

Lamivudin wurde Kindern (ab 2 Jahren) und Jugendlichen mit kompensierter chronischer Hepatitis B verabreicht. Wegen der begrenzten Aussagekraft der Daten kann eine Behandlung dieser Patientengruppe augenblicklich nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Hepatitis D oder Hepatitis C

Die Wirksamkeit von Lamivudin bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-D- oder Hepatitis-C-Infektion ist nicht erwiesen, daher ist Vorsicht geboten.

Immunsuppressive Behandlung

Über die Anwendung von Lamivudin bei HBsAg-negativen Patienten (Prä-Core-Stopcodon-Mutante) und bei Patienten unter immunsuppressiver Medikation einschließlich Krebschemotherapie liegen nur begrenzte Daten vor. Lamivudin sollte bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Überwachung

Die Patienten sollten während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Die Serum-ALT (GPT)- und HBV-DNA-Werte sollten in 3-monatlichen Abständen und HBsAg bei HBsAg-positiven Patienten alle 6 Monate überprüft werden.

Co-Infektion mit HIV

Für die Behandlung von Patienten, die mit HIV co-infiziert sind und die entweder bereits mit Lamivudin oder der Kombination Lamivudin-Zidovudin behandelt werden oder für die eine solche Behandlung geplant ist, sollte die zur Behandlung der HIV-Infektion verschriebene Dosis von Lamivudin (normalerweise zweimal täglich 150 mg in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln) beibehalten werden. Für HIV co-infizierte Patienten, die keine antiretrovirale Therapie benötigen, besteht das Risiko einer HIV-Mutation, wenn Lamivudin allein zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B angewendet wird.

Übertragung von Hepatitis B

Es liegen begrenzte Informationen zur materno-fetalen Transmission des Hepatitis-B-Virus bei schwangeren Frauen vor, die mit Lamivudin behandelt wurden. Die empfohlenen Standardtherapien zur Hepatitis-B-Virus-Immunsisierung bei Kindern sollten angewandt werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es nicht erwiesen ist, dass eine Behandlung mit Lamivudin das Risiko der Übertragung des Hepatitis-B-Virus auf andere herabsetzt, und dass daher weiterhin angemessene Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden sollten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Zeffix soll nicht mit irgendeinem anderen Lamivudin oder Emtricitabin enthaltenden Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die Wahrscheinlichkeit metabolischer Wechselwirkungen ist aufgrund der begrenzten Metabolisierung und Plasmaproteinbindung und der fast vollständigen renalen Ausscheidung des unveränderten Arzneistoffs gering.

Lamivudin wird hauptsächlich durch aktive Sekretion über das Transportsystem für Kationen in der Niere ausgeschieden. Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln sollte in Betracht gezogen werden, vor allem wenn diese Arzneimittel hauptsächlich durch aktive Sekretion speziell über das Transportsystem für Kationen ausgeschieden werden, wie z. B. Trimethoprim. Andere Arzneimittel (z. B. Ranitidin, Cimetidin) werden nur teilweise über diesen Mechanismus ausgeschieden und zeigten keine Wechselwirkungen mit Lamivudin.

Bei Substanzen, die hauptsächlich durch aktiven Anionentransport oder durch glomeruläre Filtration ausgeschieden werden, sind klinisch signifikante Wechselwirkungen mit Lamivudin unwahrscheinlich.

Die Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160 mg/800 mg erhöhte die Lamivudin-Exposition um ca. 40 %. Lamivudin hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Solange jedoch keine Niereninsuffizienz vorliegt, ist eine Anpassung der Dosierung von Lamivudin nicht notwendig.

Es wurde ein mäßiger Anstieg (28 %) der maximalen Serumkonzentration (C_{\max}) von Zidovudin beobachtet, wenn Zidovudin zusammen mit Lamivudin verabreicht wurde. Insgesamt wurde der AUC-Wert jedoch nicht signifikant verändert. Zidovudin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lamivudin (siehe Abschnitt 5.2).

Lamivudin hat keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit α -Interferon, wenn beide Arzneimittel gemeinsam verabreicht werden. Es wurden keine Hinweise für klinisch signifikante

Wechselwirkungen bei Patienten beobachtet, die Lamivudin zusammen mit gängigen immunsupprimierenden Arzneimitteln eingenommen haben (z. B. Cyclosporin A). Klinische Studien zu Wechselwirkungen wurden jedoch nicht durchgeführt.

Emtricitabin

Aufgrund der Ähnlichkeiten soll Zeffix nicht zusammen mit anderen Cytidin-Analoga, wie z. B. Emtricitabin, verabreicht werden. Außerdem soll Zeffix nicht zusammen mit anderen Lamivudin-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Cladribin

In vitro hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinischen Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit Cladribin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Sorbitol

Die gleichzeitige Anwendung von Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) und einer Einmaldosis von 300 mg (HIV-Tagesdosis für Erwachsene) Lamivudin Lösung zum Einnehmen führte bei Erwachsenen zu einer dosisabhängigen Verringerung der Lamivudin-Exposition (AUC_{∞}) um 14 %, 32 % bzw. 36 % und zu einer dosisabhängigen Verringerung der C_{max} von Lamivudin um 28 %, 52 % bzw. 55 %. Eine dauerhafte Anwendung von Zeffix zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien mit Lamivudin zeigten einen Anstieg der frühen Embryoletalität bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Lamivudin beim Menschen plazentagängig ist.

Die verfügbaren Humandaten des antiretroviralen Schwangerschaftsregisters, die von über 1.000 Schwangerschaftsausgängen nach Exposition im 1. Trimester und über 1.000 Schwangerschaftsausgängen nach Exposition im 2. und 3. Trimester berichten, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko und fetale/neonatale Effekte hin. Weniger als 1 % dieser Frauen wurden aufgrund von HBV behandelt. Die Mehrheit wurde aufgrund von HIV mit höheren Dosen und anderen Begleitmedikationen behandelt. Sofern klinisch indiziert, kann Zeffix während der Schwangerschaft angewendet werden.

Bei Patientinnen, die unter der Behandlung mit Lamivudin schwanger werden, sollte die Möglichkeit eines Hepatitis-Rückfalls nach Absetzen von Lamivudin in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Auf der Basis von mehr als 200 auf eine HIV-Infektion hin behandelten Mutter/Kind-Paaren sind die Serumkonzentrationen von Lamivudin bei gestillten Säuglingen von gegen HIV behandelten Müttern sehr niedrig (weniger als 4 % der mütterlichen Serumkonzentrationen) und fallen schrittweise bis unter die Nachweisgrenze ab, wenn gestillte Säuglinge ein Alter von 24 Wochen erreichen. Die Gesamtmenge an Lamivudin, die ein gestillter Säugling zu sich nehmen kann, ist sehr niedrig und führt daher zu einer Exposition, bei der wahrscheinlich nur eine suboptimale Wirkung zu erwarten ist. Wenn entsprechende Maßnahmen zur Hepatitis-B-Prävention bei der Geburt durchgeführt wurden, stellt eine mütterliche Hepatitis B keine Kontraindikation für das Stillen dar; auch gibt es keinen Hinweis, dass die niedrigen Lamivudin-Konzentrationen in der Muttermilch zu unerwünschten

Wirkungen bei gestillten Säuglingen führen können. Daher kann das Stillen bei stillenden Müttern unter einer Hepatitis-B-Behandlung mit Lamivudin angesichts des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung der Mutter in Betracht gezogen werden. Bei einer maternalen HBV-Transmission trotz ausreichender Prophylaxe sollte eine Unterbrechung des Stillens in Betracht gezogen werden, um das Risiko eines Auftretens von Lamivudin-resistenten Mutanten beim Säugling zu verringern.

Fertilität

Reproduktionsstudien an Tieren zeigten keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Lamivudin über Unwohlsein und Abgeschlagenheit berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Lamivudin sind bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht zu ziehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen und Laborwertveränderungen (mit Ausnahme der Erhöhungen der ALT (GPT)- und CPK-Werte, wie weiter unten beschrieben) waren zwischen den mit Placebo und den mit Lamivudin behandelten Gruppen vergleichbar. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren allgemeines Krankheitsgefühl und Müdigkeit, Infektionen der Atemwege, Rachen- und Tonsillen-Beschwerden, Kopfschmerzen, Unwohlsein und Unterleibsschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind weiter unten nach Organsystemklassen und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeitseingruppierungen erfolgten nur bei den Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise ursächlich im Zusammenhang mit Lamivudin stehend eingestuft wurden. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die den Nebenwirkungen zugeordneten Häufigkeitskategorien beruhen hauptsächlich auf Erfahrungen aus klinischen Studien, in denen insgesamt 1.171 Patienten mit chronischer Hepatitis B Lamivudin 100 mg erhielten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufigkeit nicht bekannt:	Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten:	Laktatazidose
Erkrankungen des Immunsystems	

Selten:	Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	erhöhte ALT (GPT)-Werte (siehe Abschnitt 4.4)
Über Exazerbationen einer Hepatitis, die primär anhand von Erhöhungen der Serum-ALT (GPT)-Werte erkannt worden waren, wurde unter der Behandlung und nach Absetzen von Lamivudin berichtet. Die meisten Nebenwirkungen waren selbstlimitierend, jedoch wurden sehr selten auch fatale Ausgänge beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag, Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig:	erhöhte CPK-Werte
Häufig:	Muskelerkrankungen einschließlich Myalgie und Krämpfe*
Häufigkeit nicht bekannt:	Rhabdomyolyse

* In Phase III-Studien war die in der Lamivudin-Behandlungsgruppe beobachtete Häufigkeit nicht größer als die in der Placebo-Gruppe beobachtete Häufigkeit.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf den begrenzten Daten bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren wurden im Vergleich zu Erwachsenen keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

Andere besondere Patientengruppen

Bei HIV-infizierten Patienten wurden Fälle von Pankreatitis und peripherer Neuropathie (oder Parästhesie) berichtet. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B wurde kein Unterschied in der Häufigkeit dieser Ereignisse zwischen den mit Placebo und den mit Lamivudin behandelten Patienten beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Verabreichung von Lamivudin in sehr hoher Dosierung führte in tierexperimentellen Studien, die zur akuten Toxizität durchgeführt wurden, zu keiner Organtoxizität. Bezüglich der Folgen von akuter Überdosierung bei Menschen gibt es nur begrenzt Daten. Über Todesfälle wurde nicht berichtet und die Patienten erholten sich. Es konnten keine spezifischen Anzeichen oder Symptome in der Folge einer solchen Überdosierung festgestellt werden.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie einzuleiten. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe – Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der reversen Transkriptase, ATC Code: J05AF05.

Lamivudin ist ein antiviraler Wirkstoff, der eine hohe Aktivität gegenüber dem Hepatitis-B-Virus in allen getesteten Zelllinien sowie bei experimentell infizierten Tieren aufweist.

Lamivudin wird sowohl von infizierten als auch von nicht infizierten Zellen zum Triphosphat (TP) metabolisiert, welches die aktive Form der Substanz darstellt. Die intrazelluläre Halbwertszeit des Triphosphats in Hepatozyten beträgt 17 bis 19 Stunden *in vitro*. Lamivudin-TP wirkt als Substrat für die virale Polymerase des HBV.

Die Bildung weiterer viraler DNA wird durch den Einbau von Lamivudin-TP in die DNA-Kette und mit daraus folgendem Abbruch der Kette blockiert.

Lamivudin-TP greift nicht in den normalen zellulären Desoxynukleotidmetabolismus ein. Es ist auch nur ein schwacher Inhibitor der α - und β -DNA-Polymerasen in Säugern. Weiterhin hat Lamivudin-TP nur eine geringe Wirkung auf den DNA-Gehalt von Säugetierzellen.

In Studien zu möglichen Arzneistoffwirkungen auf die Mitochondrienstruktur, den DNA-Gehalt und die DNA-Funktion zeigte Lamivudin keine nennenswerten toxischen Effekte. Es hat ein sehr geringes Potential, den DNA-Gehalt der Mitochondrien zu erniedrigen und wird nicht dauerhaft in die mitochondriale DNA eingebaut. Es wirkt nicht als ein Inhibitor der mitochondrialen DNA-Polymerase gamma.

Klinische Erfahrung

Erfahrungen bei Patienten mit HBeAg-positiver CHB sowie kompensierter Lebererkrankung

In kontrollierten Studien wurde durch eine einjährige Behandlung mit Lamivudin die HBV-DNA-Replikation signifikant unterdrückt [bei 34 bis 57 % der Patienten auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze (Hybridisierungstest in Lösung von Abbott Genostics, untere Nachweisgrenze < 1,6 pg/ml)], die ALT (GPT)-Werte normalisiert (bei 40 bis 72 % der Patienten), eine HBeAg-Serokonversion induziert (Verlust von HBeAg und Nachweis von HBeAg-Antikörpern mit HBV-DNA-Verlust [mittels konventionellem Test] bei 16 bis 18 % der Patienten), die Histologie verbessert (38 bis 52 % der Patienten zeigten eine Verringerung des histologischen Aktivitätsindex nach Knodell [HAI]) um ≥ 2 Punkte) und das Fortschreiten der Fibrose (bei 3 bis 17 % der Patienten) sowie das Fortschreiten zur Zirrhose verzögert.

Die Fortsetzung der Lamivudin-Behandlung über weitere 2 Jahre führte bei Patienten, bei denen in den anfänglich kontrollierten Studien nach einem Jahr keine HBeAg-Serokonversion erzielt werden konnte, zu einer weiteren Verbesserung des Fibrosegrades. 41 von 82 (50 %) Patienten mit der YMDD-Mutante des HBV und 40 von 56 (71 %) ohne YMDD-Mutante des HBV zeigten eine Verbesserung der Leberentzündung. Eine Verbesserung des Fibrosegrades trat bei 19 von 30 (63 %) Patienten ohne YMDD-Mutante und bei 22 von 44 (50 %) Patienten mit der YMDD-Mutante auf. Im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung zeigten fünf Prozent (3/56) der Patienten ohne YMDD-Mutante und 13 % (11/82) der Patienten mit der YMDD-Mutante eine Verschlechterung der Leberentzündung. Eine Progression bis zur Zirrhose trat bei 4 von 68 (6 %) der Patienten mit der YMDD-Mutante auf, während kein Patient ohne YMDD-Mutante eine Zirrhose entwickelte.

In einer Studie bei asiatischen Patienten über einen verlängerten Behandlungszeitraum (NUCB3018) betrug die HBeAg-Serokonversionsraten und die ALT (GPT)-Normalisierungsraten am Ende der 5-jährigen Behandlungsdauer 48 % (28/58) bzw. 47 % (15/32). Die HBeAg-Serokonversion war bei Patienten mit erhöhten ALT (GPT)-Spiegeln angestiegen; bei 77 % (20/26) der Patienten mit einer Ausgangs-ALT (GPT) > 2x ULN trat Serokonversion ein. Nach 5 Jahren zeigten alle Patienten DNA-Werte, die entweder nicht nachweisbar oder niedriger als die Ausgangswerte lagen.

Weitere Ergebnisse aus der Studie, geordnet nach dem Auftreten der YMDD-HBV-Mutante, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 5 Jahren nach YMDD-Status (asiatische Studie) – NUCB3018

YMDD-HBV-Mutanten-Status	Patienten (%)	
	YMDD ¹	Nicht-YMDD ¹
<u>HBeAg-Serokonversion</u>		
- Alle Patienten	38 (15/40)	72 (13/18)
- ALT-Ausgangswert ≤ 1x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- ALT-Ausgangswert > 2x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>HBV-DNA nicht nachweisbar</u>		
- Ausgangswert ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Woche 260 ⁴		
Negativ	8 (2/25)	0
Positiv < Ausgangswert	92 (23/25)	100 (4/4)
Positiv > Ausgangswert	0	0
<u>ALT (GPT)-Normalisierung</u>		
- Ausgangswert		
Normal	28 (11/40)	33 (6/18)
Über Normalwert	73 (29/40)	67 (12/18)
- Woche 260		
Normal	46 (13/28)	50 (2/4)
Über Normalwert < Ausgangswert	21 (6/28)	0
Über Normalwert > Ausgangswert	32 (9/28)	50 (2/4)

- 1 Die Patienten, die als die YMDD-HBV-Mutante in sich tragend kategorisiert wurden, waren solche mit mindestens 5 % YMDD-HBV-Mutanten zu irgendeinem Zeitpunkt während der 5-jährigen Studiendauer. Patienten, die nicht die YMDD-HBV-Mutante in sich tragend kategorisiert wurden, waren solche mit über 95 % Wild-Typ HBV zu allen jährlichen Zeitpunkten während der 5-jährigen Studiendauer.
- 2 Obergrenze des Normalbereichs
- 3 Genostics Solution Hybridisierungstest von Abbott (untere Nachweisgrenze < 1,6 pg/ml)
- 4 Quantiplex-Test von Chiron (untere Nachweisgrenze 0,7 Meq/ml)

Ebenso liegen Vergleichsdaten in Abhängigkeit vom YMDD-Status zur histologischen Bewertung vor, jedoch nur über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren. 18 von 39 (46 %) der Patienten mit der YMDD-Mutante der HBV zeigten eine Verbesserung in der nekrotischen Entzündungsaktivität, 9 von 39 (23 %) eine Verschlechterung. 20 von 27 (74 %) der Patienten ohne die Mutante zeigten eine Verbesserung in der nekrotischen Entzündungsaktivität, 2 von 27 (7 %) eine Verschlechterung.

Nach HBeAg-Serokonversion blieben serologisches Ansprechen und klinische Remission nach Absetzen von Lamivudin im Allgemeinen erhalten. Jedoch können auch nach erfolgter Serokonversion Rückfälle auftreten. In einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie an Patienten mit vorhergehender Serokonversion, die Lamivudin abgesetzt hatten, traten späte virologische Rezidive bei 39 % der Patienten auf. Deshalb sollten Patienten nach erfolgter HBeAg-Serokonversion zur Bestimmung der Dauerhaftigkeit des serologischen und klinischen Ansprechens periodisch überwacht werden. Bei Patienten, bei denen das serologische Ansprechen nicht von Dauer ist, sollte eine Wiederaufnahme der Behandlung entweder mit Lamivudin oder einem alternativen antiviralen Arzneimittel zur Wiederherstellung der klinischen Kontrolle der HBV in Betracht gezogen werden.

In der Nachbeobachtung über bis zu 16 Wochen nach Absetzen einer einjährigen Behandlung wurden ALT (GPT)-Erhöhungen häufiger bei den mit Lamivudin behandelten Patienten als bei denjenigen, die Placebo erhalten hatten, beobachtet. Ein Vergleich der ALT (GPT)-Erhöhungen nach Abschluss der Behandlung zwischen der 52. und 68. Woche bei Patienten, die Lamivudin in Woche 52 abgesetzt hatten, gegenüber denjenigen, die in den gleichen Studien Placebo während der gesamten Behandlungsdauer erhalten hatten, ist in Tabelle 3 aufgezeigt. Der Anteil der Patienten mit ALT (GPT)-Erhöhungen nach Abschluss der Behandlung in Verbindung mit einem Ansteigen der Bilirubinspiegel war gering und hinsichtlich der Patientengruppen, die entweder Lamivudin oder Placebo erhalten hatten, vergleichbar.

Tabelle 3: ALT (GPT)-Erhöhungen bei Erwachsenen aus 2 Placebo-kontrollierten Studien

Von der Norm abweichende Werte	Patienten mit ALT-Erhöhungen/ Patienten mit Beobachtungen*	
	Lamivudin	Placebo
ALT \geq 2facher Ausgangswert	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT \geq 3facher Ausgangswert [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT \geq 2facher Ausgangswert und absoluter ALT-Wert > 500 IE/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT \geq 2facher Ausgangswert, Bilirubin-Wert > 2facher oberer Normalwert und \geq 2facher Ausgangswert	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*Jeder Patient kann in einer oder mehreren Kategorien aufgeführt sein.

[†]Vergleichbar einer Grad-3-Toxizität entsprechend den modifizierten WHO-Kriterien.

ULN = Obergrenze des Normalbereichs

Erfahrungen bei Patienten mit HBeAg-negativer CHB

Erste Daten zeigen, dass die Wirksamkeit von Lamivudin bei Patienten mit HBeAg-negativer CHB und HBeAg-positiver CHB vergleichbar ist, wobei nach einjähriger Behandlungsdauer 71 % der Patienten eine HBV-DNA-Suppression unterhalb der Nachweisgrenze des Tests, 67 % eine ALT (GPT)-Normalisierung und 38 % eine Verbesserung des HAI zeigten. Nach Absetzen von Lamivudin kam es bei der Mehrzahl der Patienten (70 %) erneut zur Virusreplikation. Es liegen Daten aus einer Studie über einen verlängerten Behandlungszeitraum bei mit Lamivudin behandelten HBeAg-negativen Patienten (NUCAB3017) vor. Nach zweijähriger Behandlung waren eine ALT (GPT)-Normalisierung und HBV-DNA-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze bei 30/69 (43 %) bzw. 32/68 (47 %) der Patienten sowie eine Verbesserung des Grads der nekrotischen Entzündung bei 18/49 (37 %) der Patienten zu beobachten. Im Vergleich zum Beginn der Behandlung zeigten 14 von 22 (64 %) der Patienten ohne die YMDD-Mutante der HBV eine Verbesserung in der nekrotischen Entzündungsaktivität, 1 von 22 (5%) eine Verschlechterung. Im Vergleich zum Beginn der Behandlung zeigten 4 von 26 (15%) der Patienten mit der YMDD-Mutante der HBV eine Verbesserung des Grads der nekrotischen Entzündungsaktivität, 8 von 26 (31 %) eine Verschlechterung. Bei keinem der Patienten in beiden Gruppen kam es zu einer Progression bis hin zur Zirrhose.

Häufigkeit des Auftretens der YMDD-Mutante des HBV und Einfluss auf das Ansprechen auf die Behandlung

Die Monotherapie mit Lamivudin führt zu einer Selektion der YMDD-HBV-Mutante bei ungefähr 24 % der Patienten nach einjähriger Behandlung, die nach 5-jähriger Behandlung auf 69 % anstieg. Die Entwicklung von YMDD-HBV-Mutanten ist bei einigen Patienten mit einem verminderten Ansprechen auf die Behandlung verbunden, wie anhand erhöhter HBV-DNA-Werte und ALT (GPT)-Erhöhungen über die bisherigen Werte unter der Behandlung, Progression von Symptomen der Lebererkrankung und/oder einer Verschlechterung nekrotisierender Entzündungsbefunde gezeigt werden konnte. Angesichts des Risikos der YMDD-Mutante des HBV ist die Weiterführung der Lamivudin-Monotherapie bei Patienten, bei denen die Serum-HBV-DNA in Woche 24 der Behandlung oder danach noch nachweisbar ist, nicht angebracht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer doppelblinden Studie bei CHB-Patienten mit der YMDD-Mutante des HBV und kompensierter Lebererkrankung (NUC20904) sowie einem verringerten virologischen und biochemischen Ansprechen auf Lamivudin (n = 95) führte die zusätzliche Gabe von 10 mg Adefovirdipivoxil einmal täglich bei fortlaufender Gabe von 100 mg Lamivudin über 52 Wochen zu einem medianen Abfall der HBV-DNA um 4,6 log₁₀ Kopien/ml im Vergleich zu einem medianen Anstieg von 0,3 log₁₀ Kopien/ml bei den Patienten, die Lamivudin als Monotherapie erhielten. Eine Normalisierung der ALT (GPT)-Spiegel trat bei 31 % (14/45) der Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, im Vergleich zu 6 % (3/47), die Lamivudin allein erhielten, auf. Die virale Suppression (Nachbeobachtungsstudie NUC20917) konnte unter der Kombinationstherapie während des zweiten Behandlungsjahres bis zur Woche 104 aufrechterhalten werden, wobei die Patienten eine kontinuierliche Verbesserung im virologischen und biochemischen Ansprechen zeigten.

In einer retrospektiven Studie zur Bestimmung der mit einem HBV-DNA-Durchbruch verbundenen Faktoren wurden 159 HBeAg-positive Patienten asiatischer Abstammung mit Lamivudin behandelt und über eine mediane Zeitdauer von fast 30 Monaten nachbeobachtet. Bei Patienten mit HBV-DNA-Werten über 200 Kopien/ml nach 6 Monaten (24 Wochen) Lamivudin-Therapie betrug die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer YMDD-Mutante 60 % im Vergleich zu 8 % bei denjenigen, deren HBV-DNA-Werte nach 24-wöchiger Lamivudin-Therapie weniger als 200 Kopien/ml betragen. Das Risiko der Entwicklung einer YMDD-Mutante betrug 63 % im Vergleich zu 13 % bei einem Grenzwert von 1000 Kopien/ml (NUCB3009 und NUCB3018).

Erfahrung bei Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung

Placebo-kontrollierte Studien wurden für Patienten mit einer dekompenzierten Lebererkrankung als ungeeignet angesehen und daher nicht durchgeführt. In den nicht kontrollierten Studien, in denen Lamivudin vor und während einer Transplantation verabreicht wurde, wurden eine effektive Suppression der HBV-DNA und eine Normalisierung der ALT (GPT) belegt. Wenn die Behandlung mit Lamivudin nach der Transplantation fortgesetzt wurde, war das Risiko einer Reinfektion des Transplantats durch HBV reduziert, der Verlust an HBsAg erhöht und die 1-Jahres-Überlebensrate auf 76 % bis 100 % gestiegen.

Wie erwartet, war bei Patienten nach Lebertransplantation aufgrund der immunsuppressiven Begleitbehandlung die Inzidenz der YMDD-HBV-Mutante (36 % bis 64 %) nach 52 Wochen Behandlung im Vergleich zu immunkompetenten Patienten mit CHB (14 % bis 32 %) erhöht.

Vierzig Patienten (HBeAg-negativ oder HBeAg-positiv) mit entweder dekompenzierter Lebererkrankung oder rezidivierender HBV nach Lebertransplantation und YMDD-Mutante wurden in den offenen Teil der Studie NUC20904 eingeschlossen. Die zusätzliche Gabe von 10 mg Adefovirdipivoxil einmal täglich zu einer fortlaufenden Gabe von 100 mg Lamivudin führte zu einem medianen Abfall der HBV-DNA um 4,6 log₁₀ Kopien/ml. Nach einem Jahr Behandlung wurde ebenfalls eine Verbesserung der Leberfunktion beobachtet. Dieses Ausmaß an viraler Suppression konnte unter der Kombinationstherapie (Nachbeobachtungsstudie NUC20917) während des zweiten Behandlungsjahres bis zur Woche 104 aufrechterhalten werden, wobei die meisten Patienten eine Verbesserung in den Leberfunktionsparametern und kontinuierlich einen klinischen Nutzen zeigten.

Erfahrungen bei CHB-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose

In einer Placebo-kontrollierten Studie an 651 Patienten mit klinisch kompensierter chronischer Hepatitis B und histologisch bestätigter Fibrose oder Zirrhose verringerte die Behandlung mit Lamivudin (mediane Dauer 32 Monate) signifikant den Grad der Gesamtprogression der Erkrankung (34/436, 7,8 % unter Lamivudin versus 38/215, 17,7 % unter Placebo, p = 0,001), wie anhand einer signifikanten Reduktion des Anteils von Patienten, die einen erhöhten Child-Plugh-Grad (15/436, 3,4 % versus 19/215, 8,8 %, p = 0,023) hatten oder ein hepatozelluläres Karzinom (17/436, 3,9 % versus 16/215, 7,4 %, p = 0,047) entwickelten, gezeigt werden konnte. Das Ausmaß der Gesamtprogression der Erkrankung in der Lamivudin-Gruppe war bei Patienten mit nachweisbarer HBV-DNA der YMDD-Mutante (23/209, 11 %) höher im Vergleich zu denen ohne nachweisbare YMDD-Mutante des HBV (11/221, 5 %). Jedoch war das Fortschreiten der Erkrankung bei den Patienten mit der YMDD-Mutante in der Lamivudin-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe

(23/209, 11 % versus 38/214, 18 %). Eine gesicherte HBeAg-Serokonversion trat bei 47 % (118/252) der mit Lamivudin behandelten Patienten auf, 93 % (320/345) der Patienten, die Lamivudin erhielten, wurden im Verlauf der Studie HBV-DNA-negativ (VERSANT [Version 1]-bDNA-Test, untere Nachweisgrenze < 0,7 MEq/ml).

Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde Lamivudin 286 Patienten mit kompensierter CHB im Alter von 2 bis 17 Jahren verabreicht. Diese Gruppe bestand in erster Linie aus Kindern mit geringgradiger Hepatitis B. Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren wurde eine Dosis von 3 mg/kg einmal täglich (bis zu einem Maximum von 100 mg täglich) gegeben, Jugendliche ab 12 Jahren erhielten 100 mg einmal täglich. Es sind weitere Daten zur Bestätigung dieser Dosierung erforderlich. Der Unterschied in den HBeAg-Serokonversionsraten (Verlust von HBeAg und HBV-DNA bei Nachweis von HBe-Antikörpern) zwischen Placebo und Lamivudin war in dieser Behandlungsgruppe nicht statistisch signifikant (die Serokonversionsraten nach einem Jahr betragen 13 % [12/95] unter Placebo versus 22 % [42/191] unter Lamivudin; $p = 0,057$). Die Häufigkeit der YMDD-Mutante des HBV war der bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar und reichte von 19 % nach der 52. Woche bis zu 45 % der kontinuierlich über 24 Monate behandelten Patienten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lamivudin wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt beim Erwachsenen normalerweise zwischen 80 und 85 %. Nach oraler Gabe beträgt die mittlere Zeit (t_{max}) bis zur maximalen Serumkonzentration (C_{max}) ca. 1 Stunde. Bei therapeutischer Dosierung, d. h. 100 mg täglich, liegt C_{max} in der Größenordnung von 1,1 bis 1,5 $\mu\text{g/ml}$ und die Werte vor erneuter Gabe zwischen 0,015 bis 0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Die Gabe von Lamivudin zusammen mit den Mahlzeiten führt zu einer Verzögerung von t_{max} und einer Verringerung von C_{max} (um bis zu 47 %). Trotzdem wird die Menge des resorbierten Lamivudins (basierend auf der AUC) nicht beeinflusst und Lamivudin kann daher mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Aus Studien, in denen Lamivudin intravenös verabreicht wurde, wurde ein mittleres Verteilungsvolumen von 1,3 l/kg errechnet. Lamivudin besitzt ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über die therapeutische Dosierungsbreite und eine geringe Plasmaproteinbindung an Albumin.

Eine begrenzte Anzahl von Daten zeigt, dass Lamivudin in das zentrale Nervensystem übertritt und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar ist. Das durchschnittliche Verhältnis der Lamivudin-Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit zu der im Serum 2 bis 4 Stunden nach oraler Gabe betrug ca. 0,12.

Biotransformation

Lamivudin wird vor allem renal in unveränderter Form ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10 %) und niedriger Plasmaproteinbindung gering.

Elimination

Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ca. 0,3 l/h/kg. Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 7 Stunden. Lamivudin wird zum größten Teil unverändert durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion (Transportsystem für organische Kationen) in den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt ca. 70 % der Gesamtausscheidung von Lamivudin.

Spezielle Patientengruppen

Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigen, dass die Ausscheidung von Lamivudin durch die Nierenfunktionsstörung beeinträchtigt wird. Eine Reduzierung der Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min ist notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Lamivudin bleibt durch eine Leberfunktionsstörung unbeeinflusst. Begrenzte Daten bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen, zeigen, dass die Leberfunktionsstörung keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lamivudin hat, es sei denn, sie wird von einer Nierenfunktionsstörung begleitet.

Bei älteren Patienten lässt das pharmakokinetische Profil von Lamivudin darauf schließen, dass der normale Alterungsprozess, verbunden mit einer Verminderung der renalen Aktivität, keine klinisch signifikante Wirkung auf den Lamivudinspiegel zeigt, außer bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Verabreichung von Lamivudin in hoher Dosierung ging in Tierstudien zur Toxizität nicht mit einer schwerwiegenden Organtoxizität einher. In den höchsten Dosierungsstufen zeigten sich geringe Einflüsse auf die Leber- und Nierenwerte. Diese gingen einher mit einer gelegentlichen Reduktion des Lebergewichts. Eine Reduzierung der Erythrozyten- und Neutrophilenzahl waren die Effekte, die am ehesten klinische Relevanz haben könnten. Diese Ereignisse wurden in klinischen Studien selten beobachtet.

Lamivudin wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber, wie viele andere Nukleosidanaloga, eine Aktivität im Zelltransformationstest *in vitro* und im Genmutationstest an Mauszellen (Maus-Lymphom-Test). Lamivudin war *in vivo* in Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 60 bis 70 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, nicht genotoxisch. Da die *in vitro* gezeigte mutagene Aktivität von Lamivudin in *In-vivo*-Tests nicht bestätigt werden konnte, kann geschlossen werden, dass Lamivudin wahrscheinlich keine genotoxische Gefahr für Patienten darstellt.

Reproduktionsstudien an Tieren ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität oder Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität. Lamivudin induziert frühe Embryoletalität in Dosierungen, die denen beim Menschen vergleichbar sind, bei trächtigen Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten, auch nicht nach sehr hoher systemischer Exposition.

In Langzeitstudien zur Karzinogenität an Ratten und Mäusen zeigte Lamivudin kein für den Menschen relevantes karzinogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose

Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz

Magnesiumstearat

Filmüberzug
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 400
Polysorbat 80
Eisen(III)-hydroxid-oxid und Eisen(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Faltschachteln enthalten mit Polyvinylchlorid beschichtete Doppelfolienblister mit 28 oder 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Juli 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeffix 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Lamivudin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sucrose 20 % w/v (4 g/20 ml)

Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) 1,5 mg/ml

Propyl-4-hydroxybenzoat (E216) 0,18 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klar, farblos bis schwach gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zeffix ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen mit:

- kompensierter Lebererkrankung mit Nachweis aktiver Virusreplikation, persistierender Erhöhung der Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT [GPT])-Werte und histologischem Nachweis aktiver Leberentzündung und/oder Fibrose. Eine Einleitung der Lamivudin-Behandlung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein alternatives antivirales Arzneimittel mit einer höheren genetischen Barriere gegenüber Resistenzen nicht verfügbar oder dessen Anwendung nicht angemessen ist (siehe Abschnitt 5.1).
- dekomensierter Lebererkrankung in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz gegenüber Lamivudin aufweist (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Zeffix sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis B begonnen werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis für Zeffix beträgt 100 mg einmal täglich.

Bei Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung sollte Lamivudin immer in Kombination mit einem zweiten Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz gegenüber Lamivudin aufweist, angewendet werden, um das Resistenzrisiko zu verringern und eine schnelle virale Suppression zu erzielen.

Behandlungsdauer

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt.

- Bei Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B (CHB) ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens 6 bis 12 Monate über den Nachweis der HBeAg-Serokonversion (Verlust von HBeAg und HBV-DNA mit Nachweis von HBeAg-Antikörpern) hinaus fortgeführt werden, um das Risiko eines virologischen Rezidivs zu begrenzen, oder die Behandlung sollte bis zur HBsAg-Serokonversion oder bis zum Wirkungsverlust (siehe Abschnitt 4.4) fortgesetzt werden. Nach Absetzen der Behandlung sollten die ALT (GPT)- und HBV-DNA-Serumwerte regelmäßig bestimmt werden, um einen späten virologischen Rückfall erkennen zu können.
- Bei Patienten mit HBeAg-negativer CHB (Prä-Core-Stopcodon-Mutante) ohne Zirrhose sollte die Behandlung zumindest bis zur HBs-Serokonversion oder bis zum Nachweis eines Wirkungsverlusts fortgeführt werden. Bei verlängerter Behandlungsdauer wird eine regelmäßige Neubewertung der Therapie empfohlen, um sicherzustellen, dass die Fortführung der gewählten Behandlung für den Patienten weiterhin angemessen ist.
- Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung oder Zirrhose und bei Empfängern von Lebertransplantaten wird ein Absetzen der Behandlung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn Lamivudin abgesetzt wird, sollten die Patienten regelmäßig auf eine wieder auftretende Hepatitis überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Resistenz

Bei Patienten mit entweder HBeAg-positiver oder HBeAg-negativer CHB kann die Entwicklung der YMDD (Tyrosin-Methionin-Aspartat-Aspartat)-Mutante des HBV zu einem verminderten Ansprechen auf Lamivudin führen, was anhand des Anstiegs der HBV-DNA- und der ALT (GPT)-Spiegel über die bisherigen Werte unter der Behandlung erkennbar ist. Um das Risiko einer Resistenzentwicklung bei Patienten unter einer Lamivudin-Monotherapie zu verringern, sollte basierend auf den Therapierichtlinien die Umstellung auf ein alternatives Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz zu Lamivudin zeigt, oder dessen zusätzliche Gabe in Betracht gezogen werden, wenn die Serum-HBV-DNA in Woche 24 der Behandlung oder danach noch detektierbar bleibt (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Behandlung von HIV-koinfizierten Patienten, deren aktuelle oder geplante Therapie Lamivudin oder eine Kombination aus Lamivudin und Zidovudin enthält, sollte die für die HIV-Infektion verschriebene Lamivudin-Dosis (üblicherweise 150 mg zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln) beibehalten werden.

Besondere Patientengruppen

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Lamivudin-Serumkonzentrationen (AUC) sind bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz aufgrund der verringerten renalen Ausscheidung erhöht. Die Dosierung sollte daher bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min reduziert werden (siehe Tabelle 1 unten).

Tabelle 1: Dosierung von Zeffix bei Patienten mit verringerter renaler Clearance

Kreatinin-Clearance ml/min	Anfangsdosis für Zeffix Lösung zum Einnehmen	Erhaltungsdosis einmal täglich
30 bis < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 bis < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 bis < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Die Datenlage bei Patienten mit intermittierender Hämodialyse (Dialysedauer von nicht mehr als 4 Stunden 2- bis 3-mal wöchentlich) zeigt, dass nach der ersten Reduzierung der Dosierung von

Lamivudin zur Anpassung an die Kreatinin-Clearance des Patienten keine weiteren Anpassungen der Dosierung während der Dialyse notwendig sind.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Daten von Patienten mit Leberfunktionsstörung, einschließlich solcher im Endstadium einer Lebererkrankung, die auf eine Transplantation warten, zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch eine Leberfunktionsstörung nicht signifikant verändert wird. Aufgrund dieser Daten ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht notwendig, außer bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten hat das mit steigendem Alter einhergehende Abnehmen der Nierenfunktion keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Lamivudin-Exposition, außer bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zeffix bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.4 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zeffix kann sowohl mit als auch unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Exazerbation der Hepatitis

Exazerbationen unter der Behandlung

Spontane Exazerbationen der chronischen Hepatitis B sind relativ häufig und durch vorübergehende Serum-ALT (GPT)-Anstiege gekennzeichnet. Nach Beginn der antiviralen Therapie kann ALT (GPT) bei einigen Patienten ansteigen, während die Serum-HBV-DNA-Spiegel abnehmen. Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung wurden diese Serum-ALT (GPT)-Anstiege im Allgemeinen nicht von einem Anstieg der Serum-Bilirubin-Konzentrationen oder Anzeichen einer hepatischen Dekompensation begleitet.

Bei längerer Therapiedauer sind HBV-Subpopulationen mit einer reduzierten Empfindlichkeit auf Lamivudin (YMDD-Mutante des HBV) identifiziert worden. Bei manchen Patienten kann die Entwicklung der YMDD-Mutante des HBV zu einer Verschlechterung der Hepatitis führen, die vor allem durch Erhöhung der Serum-ALT (GPT) und das Wiederauftreten der HBV-DNA nachgewiesen werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit der YMDD-Mutante des HBV sollte basierend auf den Therapierichtlinien die Umstellung auf ein alternatives Arzneimittel, das keine Kreuzresistenz zu Lamivudin zeigt, oder dessen zusätzliche Gabe in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Exazerbationen nach Absetzen der Behandlung

Nach Absetzen der Hepatitis B-Behandlung wurden bei Patienten akute Exazerbationen der Hepatitis beobachtet, die üblicherweise anhand von Serum-ALT (GPT)-Anstiegen und Wiederauftreten von HBV-DNA nachgewiesen werden. In kontrollierten Phase-III-Studien mit behandlungsfreier Nachbeobachtung war nach Absetzen der Behandlung das Auftreten von ALT (GPT)-Erhöhungen (über mehr als das 3-Fache des Ausgangswerts) bei mit Lamivudin behandelten Patienten häufiger (21 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (8 %). Jedoch war der Anteil der Patienten, bei denen nach Behandlungsende Erhöhungen in Verbindung mit Bilirubin-Erhöhungen auftraten, gering und in

beiden Behandlungsarmen ähnlich (siehe Tabelle 3 im Abschnitt 5.1). Bei den mit Lamivudin behandelten Patienten trat nach Ende der Behandlung die Mehrzahl der ALT (GPT)-Erhöhungen zwischen 8 und 12 Wochen nach Behandlungsende auf. Die meisten Ereignisse waren selbst-limitierend, jedoch wurden auch tödliche Verläufe bei einer kleinen Anzahl von Fällen beobachtet. Falls Zeffix abgesetzt wird, sollen die Patienten sowohl klinisch überwacht werden als auch durch regelmäßige Bestimmung der Leberfunktionstests (ALT [GPT]- und Bilirubinspiegel) für mindestens 4 Monate und gegebenenfalls darüber hinaus, je nach klinischer Indikation.

Exazerbationen bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Für Transplantatempfänger und Patienten mit dekompensierter Zirrhose besteht ein größeres Risiko einer aktiven Virusreplikation. Aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion bei diesen Patienten kann die Reaktivierung der Hepatitis bei Absetzen von Lamivudin oder ein Verlust der Wirksamkeit während der Behandlung möglicherweise eine schwere und sogar lebensbedrohliche Dekompensation hervorrufen. Diese Patienten sollen auf klinische, virologische und serologische Parameter, die mit einer Hepatitis B verbunden sind, auf Leber- und Nierenfunktion und auf das antivirale Ansprechen während der Behandlung (mindestens einmal im Monat), und für mindestens weitere 6 Monate nach Behandlung, falls die Behandlung aus irgendeinem Grund abgebrochen wird, überwacht werden. Die zu kontrollierenden Laborparameter sollen (mindestens) Serum-ALT (GPT), Bilirubin, Albumin, Blutharnstoff, Kreatinin und die virologischen Parameter (HBV-Antigen/Antikörper, und, wenn möglich, Serum-HBV-DNA-Konzentration) einschließen. Patienten, die Anzeichen einer Leberinsuffizienz während oder nach der Behandlung zeigen, sind entsprechend häufiger zu überwachen.

Für Patienten, die nach Absetzen der Behandlung einen Hepatitis-Rückfall erleiden, liegen nur unzureichende Daten über den Nutzen einer Wiederaufnahme der Lamivudin-Behandlung vor.

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (erhöhte Serum-Lipase-Werte). Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Diese neurologischen Störungen können vorübergehend oder bleibend sein. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden.

Kinder und Jugendliche

Lamivudin wurde Kindern (ab 2 Jahren) und Jugendlichen mit kompensierter chronischer Hepatitis B verabreicht. Wegen der begrenzten Aussagekraft der Daten kann eine Behandlung dieser Patientengruppe augenblicklich nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Hepatitis D oder Hepatitis C

Die Wirksamkeit von Lamivudin bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-D- oder Hepatitis-C-Infektion ist nicht erwiesen, daher ist Vorsicht geboten.

Immunsuppressive Behandlung

Über die Anwendung von Lamivudin bei HBeAg-negativen Patienten (Prä-Core-Stopcodon-Mutante) und bei Patienten unter immunsuppressiver Medikation einschließlich Krebschemotherapie liegen nur begrenzte Daten vor. Lamivudin sollte bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Überwachung

Die Patienten sollten während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Die Serum-ALT (GPT)- und HBV-DNA-Werte sollten in 3-monatlichen Abständen und HBeAg bei HBeAg-positiven Patienten alle 6 Monate überprüft werden.

Co-Infektion mit HIV

Für die Behandlung von Patienten, die mit HIV co-infiziert sind und die entweder bereits mit Lamivudin oder der Kombination Lamivudin-Zidovudin behandelt werden oder für die eine solche Behandlung geplant ist, sollte die zur Behandlung der HIV-Infektion verschriebene Dosis von Lamivudin (normalerweise zweimal täglich 150 mg in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln) beibehalten werden. Für HIV co-infizierte Patienten, die keine antiretrovirale Therapie benötigen, besteht das Risiko einer HIV-Mutation, wenn Lamivudin allein zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B angewendet wird.

Übertragung von Hepatitis B

Es liegen begrenzte Informationen zur materno-fetalen Transmission des Hepatitis-B-Virus bei schwangeren Frauen vor, die mit Lamivudin behandelt wurden. Die empfohlenen Standardtherapien zur Hepatitis-B-Virus-Immunsierung bei Kindern sollten angewandt werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es nicht erwiesen ist, dass eine Behandlung mit Lamivudin das Risiko der Übertragung des Hepatitis-B-Virus auf andere herabsetzt, und dass daher weiterhin angemessene Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden sollten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Zeffix darf nicht mit irgendeinem anderen Lamivudin oder Emtricitabin enthaltenden Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hilfsstoffintoleranz

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Diabetiker sind darauf hinzuweisen, dass jede Dosis an oraler Lösung (100 mg = 20 ml) 4 g Sucrose enthält.

Die Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat. Diese sonstigen Bestandteile können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die Wahrscheinlichkeit metabolischer Wechselwirkungen ist aufgrund der begrenzten Metabolisierung und Plasmaproteinbindung und der fast vollständigen renalen Exkretion des unveränderten Arzneistoffs gering.

Lamivudin wird hauptsächlich durch aktive Sekretion über das Transportsystem für Kationen in der Niere ausgeschieden. Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln sollte in Betracht gezogen werden, vor allem wenn diese Arzneimittel hauptsächlich durch aktive Sekretion speziell über das Transportsystem für Kationen ausgeschieden werden, wie z. B. Trimethoprim. Andere Arzneimittel (z. B. Ranitidin, Cimetidin) werden nur teilweise über diesen Mechanismus ausgeschieden und zeigten keine Wechselwirkungen mit Lamivudin.

Bei Substanzen, die hauptsächlich durch aktiven Anionentransport oder durch glomeruläre Filtration ausgeschieden werden, sind klinisch signifikante Wechselwirkungen mit Lamivudin unwahrscheinlich.

Die Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160 mg/800 mg erhöhte die Lamivudin-Exposition um ca. 40 %. Lamivudin hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Solange jedoch keine Niereninsuffizienz vorliegt, ist eine Anpassung der Dosierung von Lamivudin nicht notwendig.

Es wurde ein mäßiger Anstieg (28 %) der maximalen Serumkonzentration (C_{\max}) von Zidovudin beobachtet, wenn Zidovudin zusammen mit Lamivudin verabreicht wurde. Insgesamt wurde der AUC-Wert jedoch nicht signifikant verändert. Zidovudin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lamivudin (siehe Abschnitt 5.2).

Lamivudin hat keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit α -Interferon, wenn beide Arzneimittel gemeinsam verabreicht werden. Es wurden keine Hinweise für klinisch signifikante Wechselwirkungen bei Patienten beobachtet, die Lamivudin zusammen mit gängigen immunsupprimierenden Arzneimitteln eingenommen haben (z. B. Cyclosporin A). Klinische Studien zu Wechselwirkungen wurden jedoch nicht durchgeführt.

Emtricitabin

Aufgrund der Ähnlichkeiten soll Zeffix nicht zusammen mit anderen Cytidin-Analoga, wie z. B. Emtricitabin, verabreicht werden. Außerdem soll Zeffix nicht zusammen mit anderen Lamivudin-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Cladribin

In vitro hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinischen Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit Cladribin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Sorbitol

Die gleichzeitige Anwendung von Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) und einer Einmaldosis von 300 mg (HIV-Tagesdosis für Erwachsene) Lamivudin Lösung zum Einnehmen führte bei Erwachsenen zu einer dosisabhängigen Verringerung der Lamivudin-Exposition (AUC_{∞}) um 14 %, 32 % bzw. 36 % und zu einer dosisabhängigen Verringerung der C_{\max} von Lamivudin um 28 %, 52 % bzw. 55 %. Eine dauerhafte Anwendung von Zeffix zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien mit Lamivudin zeigten einen Anstieg der frühen Embryoletalität bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Lamivudin beim Menschen plazentagängig ist.

Die verfügbaren Humandaten des antiretroviralen Schwangerschaftsregisters, die von über 1.000 Schwangerschaftsausgängen nach Exposition im 1. Trimester und über 1.000 Schwangerschaftsausgängen nach Exposition im 2. und 3. Trimester berichten, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko und fetale/neonatale Effekte hin. Weniger als 1 % dieser Frauen wurden aufgrund von HBV behandelt. Die Mehrheit wurde aufgrund von HIV mit höheren Dosen und anderen

Begleitmedikationen behandelt. Sofern klinisch indiziert, kann Zeffix während der Schwangerschaft angewendet werden.

Bei Patientinnen, die unter der Behandlung mit Lamivudin schwanger werden, sollte die Möglichkeit eines Hepatitis-Rückfalls nach Absetzen von Lamivudin in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Auf der Basis von mehr als 200 auf eine HIV-Infektion hin behandelten Mutter/Kind-Paaren sind die Serumkonzentrationen von Lamivudin bei gestillten Säuglingen von gegen HIV behandelten Müttern sehr niedrig (weniger als 4 % der mütterlichen Serumkonzentrationen) und fallen schrittweise bis unter die Nachweisgrenze ab, wenn gestillte Säuglinge ein Alter von 24 Wochen erreichen. Die Gesamtmenge an Lamivudin, die ein gestillter Säugling zu sich nehmen kann, ist sehr niedrig und führt daher zu einer Exposition, bei der wahrscheinlich nur eine suboptimale Wirkung zu erwarten ist. Wenn entsprechende Maßnahmen zur Hepatitis-B-Prävention bei der Geburt durchgeführt wurden, stellt eine mütterliche Hepatitis B keine Kontraindikation für das Stillen dar; auch gibt es keinen Hinweis, dass die niedrigen Lamivudin-Konzentrationen in der Muttermilch zu unerwünschten Wirkungen bei gestillten Säuglingen führen können. Daher kann das Stillen bei stillenden Müttern unter einer Hepatitis-B-Behandlung mit Lamivudin angesichts des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung der Mutter in Betracht gezogen werden. Bei einer maternalen HBV-Transmission trotz ausreichender Prophylaxe sollte eine Unterbrechung des Stillens in Betracht gezogen werden, um das Risiko eines Auftretens von Lamivudin-resistenten Mutanten beim Säugling zu verringern.

Fertilität

Reproduktionsstudien an Tieren zeigten keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Lamivudin über Unwohlsein und Abgeschlagenheit berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Lamivudin sind bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht zu ziehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen und Laborwertveränderungen (mit Ausnahme der Erhöhungen der ALT (GPT)- und CPK-Werte, wie weiter unten beschrieben) waren zwischen den mit Placebo und den mit Lamivudin behandelten Gruppen vergleichbar. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren allgemeines Krankheitsgefühl und Müdigkeit, Infektionen der Atemwege, Rachen- und Tonsillen-Beschwerden, Kopfschmerzen, Unwohlsein und Unterleibsschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind weiter unten nach Organsystemklassen und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeitseingruppierungen erfolgten nur bei den Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise ursächlich im Zusammenhang mit Lamivudin stehend eingestuft wurden. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die den Nebenwirkungen zugeordneten Häufigkeitskategorien beruhen hauptsächlich auf Erfahrungen aus klinischen Studien, in denen insgesamt 1.171 Patienten mit chronischer Hepatitis B Lamivudin 100 mg erhielten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufigkeit nicht bekannt:	Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten:	Laktatazidose
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	erhöhte ALT (GPT)-Werte (siehe Abschnitt 4.4)
Über Exazerbationen einer Hepatitis, die primär anhand von Erhöhungen der Serum-ALT (GPT)-Werte erkannt worden waren, wurde unter der Behandlung und nach Absetzen von Lamivudin berichtet. Die meisten Nebenwirkungen waren selbstlimitierend, jedoch wurden sehr selten auch fatale Ausgänge beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag, Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig:	erhöhte CPK-Werte
Häufig:	Muskelerkrankungen einschließlich Myalgie und Krämpfe*
Häufigkeit nicht bekannt:	Rhabdomyolyse

* In Phase III-Studien war die in der Lamivudin-Behandlungsgruppe beobachtete Häufigkeit nicht größer als die in der Placebo-Gruppe beobachtete Häufigkeit.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf den begrenzten Daten bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren wurden im Vergleich zu Erwachsenen keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

Andere besondere Patientengruppen

Bei HIV-infizierten Patienten wurden Fälle von Pankreatitis und peripherer Neuropathie (oder Parästhesie) berichtet. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B wurde kein Unterschied in der Häufigkeit dieser Ereignisse zwischen den mit Placebo und den mit Lamivudin behandelten Patienten beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Verabreichung von Lamivudin in sehr hoher Dosierung führte in tierexperimentellen Studien, die zur akuten Toxizität durchgeführt wurden, zu keiner Organtoxizität. Bezüglich der Folgen von akuter

Überdosierung bei Menschen gibt es nur begrenzte Daten. Über Todesfälle wurde nicht berichtet und die Patienten erholten sich. Es konnten keine spezifischen Anzeichen oder Symptome in der Folge einer solchen Überdosierung festgestellt werden.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie einzuleiten. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe – Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der reversen Transkriptase, ATC Code: J05AF05.

Lamivudin ist ein antiviraler Wirkstoff, der eine hohe Aktivität gegenüber dem Hepatitis-B-Virus in allen getesteten Zelllinien sowie bei experimentell infizierten Tieren aufweist.

Lamivudin wird sowohl von infizierten als auch von nicht infizierten Zellen zum Triphosphat (TP) metabolisiert, welches die aktive Form der Substanz darstellt. Die intrazelluläre Halbwertszeit des Triphosphats in Hepatozyten beträgt 17 bis 19 Stunden *in vitro*. Lamivudin-TP wirkt als Substrat für die virale Polymerase des HBV.

Die Bildung weiterer viraler DNA wird durch den Einbau von Lamivudin-TP in die DNA-Kette und mit daraus folgendem Abbruch der Kette blockiert.

Lamivudin-TP greift nicht in den normalen zellulären Desoxynukleotidmetabolismus ein. Es ist auch nur ein schwacher Inhibitor der α - und β -DNA-Polymerasen in Säugern. Weiterhin hat Lamivudin-TP nur eine geringe Wirkung auf den DNA-Gehalt von Säugetierzellen.

In Studien zu möglichen Arzneimittelwirkungen auf die Mitochondrienstruktur, den DNA-Gehalt und die DNA-Funktion zeigte Lamivudin keine nennenswerten toxischen Effekte. Es hat ein sehr geringes Potential, den DNA-Gehalt der Mitochondrien zu erniedrigen und wird nicht dauerhaft in die mitochondriale DNA eingebaut. Es wirkt nicht als ein Inhibitor der mitochondrialen DNA-Polymerase gamma.

Klinische Erfahrung

Erfahrungen bei Patienten mit HBeAg-positiver CHB sowie kompensierter Lebererkrankung

In kontrollierten Studien wurde durch eine einjährige Behandlung mit Lamivudin die HBV-DNA-Replikation signifikant unterdrückt [bei 34 bis 57 % der Patienten auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze (Hybridisierungstest in Lösung von Abbott Genostics, untere Nachweisgrenze < 1,6 pg/ml)], die ALT (GPT)-Werte normalisiert (bei 40 bis 72 % der Patienten), eine HBeAg-Serokonversion induziert (Verlust von HBeAg und Nachweis von HBeAg-Antikörpern mit HBV-DNA-Verlust [mittels konventionellem Test] bei 16 bis 18 % der Patienten), die Histologie verbessert (38 bis 52 % der Patienten zeigten eine Verringerung des histologischen Aktivitätsindex nach Knodell [HAI] um ≥ 2 Punkte) und das Fortschreiten der Fibrose (bei 3 bis 17 % der Patienten) sowie das Fortschreiten zur Zirrhose verzögert.

Die Fortsetzung der Lamivudin-Behandlung über weitere 2 Jahre führte bei Patienten, bei denen in den anfänglich kontrollierten Studien nach einem Jahr keine HBeAg-Serokonversion erzielt werden konnte, zu einer weiteren Verbesserung des Fibrosegrades. 41 von 82 (50 %) Patienten mit der YMDD-Mutante des HBV und 40 von 56 (71 %) ohne YMDD-Mutante des HBV zeigten eine Verbesserung der Leberentzündung. Eine Verbesserung des Fibrosegrades trat bei 19 von 30 (63 %) Patienten ohne YMDD-Mutante und bei 22 von 44 (50 %) Patienten mit der YMDD-Mutante auf. Im

Vergleich zu den Werten vor der Behandlung zeigten fünf Prozent (3/56) der Patienten ohne YMDD-Mutante und 13 % (11/82) der Patienten mit der YMDD-Mutante eine Verschlechterung der Leberentzündung. Eine Progression bis zur Zirrhose trat bei 4 von 68 (6 %) der Patienten mit der YMDD-Mutante auf, während kein Patient ohne YMDD-Mutante eine Zirrhose entwickelte.

In einer Studie bei asiatischen Patienten über einen verlängerten Behandlungszeitraum (NUCB3018) betrugen die HBeAg-Serokonversionsraten und die ALT (GPT)-Normalisierungsraten am Ende der 5-jährigen Behandlungsdauer 48 % (28/58) bzw. 47 % (15/32). Die HBeAg-Serokonversion war bei Patienten mit erhöhten ALT (GPT)-Spiegeln angestiegen; bei 77 % (20/26) der Patienten mit einer Ausgangs-ALT (GPT) > 2x ULN trat Serokonversion ein. Nach 5 Jahren zeigten alle Patienten DNA-Werte, die entweder nicht nachweisbar oder niedriger als die Ausgangswerte lagen.

Weitere Ergebnisse aus der Studie, geordnet nach dem Auftreten der YMDD-HBV-Mutante, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 5 Jahren nach YMDD-Status (asiatische Studie) – NUCB3018

YMDD-HBV-Mutanten-Status	Patienten (%)	
	YMDD ¹	Nicht-YMDD ¹
<u>HBeAg-Serokonversion</u>		
- Alle Patienten	38 (15/40)	72 (13/18)
- ALT-Ausgangswert ≤ 1x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- ALT-Ausgangswert > 2x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>HBV-DNA nicht nachweisbar</u>		
- Ausgangswert ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Woche 260 ⁴		
Negativ	8 (2/25)	0
Positiv < Ausgangswert	92 (23/25)	100 (4/4)
Positiv > Ausgangswert	0	0
<u>ALT (GPT)-Normalisierung</u>		
- Ausgangswert		
Normal	28 (11/40)	33 (6/18)
Über Normalwert	73 (29/40)	67 (12/18)
- Woche 260		
Normal	46 (13/28)	50 (2/4)
Über Normalwert < Ausgangswert	21 (6/28)	0
Über Normalwert > Ausgangswert	32 (9/28)	50 (2/4)

¹ Die Patienten, die als die YMDD-HBV-Mutante in sich tragend kategorisiert wurden, waren solche mit mindestens 5 % YMDD-HBV-Mutanten zu irgendeinem Zeitpunkt während der 5-jährigen Studiendauer. Patienten, die als nicht die YMDD-HBV-Mutante in sich tragend kategorisiert wurden, waren solche mit über 95 % Wild-Typ HBV zu allen jährlichen Zeitpunkten während der 5-jährigen Studiendauer.

² Obergrenze des Normalbereichs

³ Genostics Solution Hybridisierungstest von Abbott (untere Nachweisgrenze < 1,6 pg/ml)

⁴ Quantiplex-Test von Chiron (untere Nachweisgrenze 0,7 Meq/ml)

Ebenso liegen Vergleichsdaten in Abhängigkeit vom YMDD-Status zur histologischen Bewertung vor, jedoch nur über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren. 18 von 39 (46 %) der Patienten mit der

YMDD-Mutante der HBV zeigten eine Verbesserung in der nekrotischen Entzündungsaktivität, 9 von 39 (23 %) eine Verschlechterung. 20 von 27 (74 %) der Patienten ohne die Mutante zeigten eine Verbesserung in der nekrotischen Entzündungsaktivität, 2 von 27 (7 %) eine Verschlechterung.

Nach HBeAg-Serokonversion blieben serologisches Ansprechen und klinische Remission nach Absetzen von Lamivudin im Allgemeinen erhalten. Jedoch können auch nach erfolgter Serokonversion Rückfälle auftreten. In einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie an Patienten mit vorhergehender Serokonversion, die Lamivudin abgesetzt hatten, traten späte virologische Rezidive bei 39 % der Patienten auf. Deshalb sollten Patienten nach erfolgter HBeAg-Serokonversion zur Bestimmung der Dauerhaftigkeit des serologischen und klinischen Ansprechens periodisch überwacht werden. Bei Patienten, bei denen das serologische Ansprechen nicht von Dauer ist, sollte eine Wiederaufnahme der Behandlung entweder mit Lamivudin oder einem alternativen antiviralen Arzneimittel zur Wiederherstellung der klinischen Kontrolle der HBV in Betracht gezogen werden.

In der Nachbeobachtung über bis zu 16 Wochen nach Absetzen einer einjährigen Behandlung wurden ALT (GPT)-Erhöhungen häufiger bei den mit Lamivudin behandelten Patienten als bei denjenigen, die Placebo erhalten hatten, beobachtet. Ein Vergleich der ALT (GPT)-Erhöhungen nach Abschluss der Behandlung zwischen der 52. und 68. Woche bei Patienten, die Lamivudin in Woche 52 abgesetzt hatten, gegenüber denjenigen, die in den gleichen Studien Placebo während der gesamten Behandlungsdauer erhalten hatten, ist in Tabelle 3 aufgezeigt. Der Anteil der Patienten mit ALT (GPT)-Erhöhungen nach Abschluss der Behandlung in Verbindung mit einem Ansteigen der Bilirubinspiegel war gering und hinsichtlich der Patientengruppen, die entweder Lamivudin oder Placebo erhalten hatten, vergleichbar.

Tabelle 3: ALT (GPT)-Erhöhungen bei Erwachsenen aus 2 Placebo-kontrollierten Studien

Von der Norm abweichende Werte	Patienten mit ALT-Erhöhungen/ Patienten mit Beobachtungen*	
	Lamivudin	Placebo
ALT \geq 2facher Ausgangswert	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT \geq 3facher Ausgangswert [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT \geq 2facher Ausgangswert und absoluter ALT-Wert > 500 IE/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT \geq 2facher Ausgangswert, Bilirubin-Wert > 2facher oberer Normalwert und \geq 2facher Ausgangswert	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*Jeder Patient kann in einer oder mehreren Kategorien aufgeführt sein.

[†]Vergleichbar einer Grad-3-Toxizität entsprechend den modifizierten WHO-Kriterien.

ULN = Obergrenze des Normalbereichs

Erfahrungen bei Patienten mit HBeAg-negativer CHB

Erste Daten zeigen, dass die Wirksamkeit von Lamivudin bei Patienten mit HBeAg-negativer CHB und HBeAg-positiver CHB vergleichbar ist, wobei nach einjähriger Behandlungsdauer 71 % der Patienten eine HBV-DNA-Suppression unterhalb der Nachweisgrenze des Tests, 67 % eine ALT (GPT)-Normalisierung und 38 % eine Verbesserung des HAI zeigten. Nach Absetzen von Lamivudin kam es bei der Mehrzahl der Patienten (70 %) erneut zur Virusreplikation. Es liegen Daten aus einer Studie über einen verlängerten Behandlungszeitraum bei mit Lamivudin behandelten HBeAg-negativen Patienten (NUCAB3017) vor. Nach zweijähriger Behandlung waren eine ALT (GPT)-Normalisierung und HBV-DNA-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze bei 30/69 (43 %) bzw. 32/68 (47 %) der Patienten sowie eine Verbesserung des Grads der nekrotischen Entzündung bei 18/49 (37 %) der Patienten zu beobachten. Im Vergleich zum Beginn der Behandlung zeigten 14 von 22 (64 %) der Patienten ohne die YMDD-Mutante der HBV eine Verbesserung in der nekrotischen Entzündungsaktivität, 1 von 22 (5 %) eine Verschlechterung. Im Vergleich zum Beginn der Behandlung zeigten 4 von 26 (15 %) der Patienten mit der YMDD-Mutante der HBV eine

Verbesserung des Grads der nekrotischen Entzündungsaktivität, 8 von 26 (31 %) eine Verschlechterung. Bei keinem der Patienten in beiden Gruppen kam es zu einer Progression bis hin zur Zirrhose.

Häufigkeit des Auftretens der YMDD-Mutante des HBV und Einfluss auf das Ansprechen auf die Behandlung

Die Monotherapie mit Lamivudin führt zu einer Selektion der YMDD-HBV-Mutante bei ungefähr 24 % der Patienten nach einjähriger Behandlung, die nach 5-jähriger Behandlung auf 69 % anstieg. Die Entwicklung von YMDD-HBV-Mutanten ist bei einigen Patienten mit einem verminderten Ansprechen auf die Behandlung verbunden, wie anhand erhöhter HBV-DNA-Werte und ALT (GPT)-Erhöhungen über die bisherigen Werte unter der Behandlung, Progression von Symptomen der Lebererkrankung und/oder einer Verschlechterung nekrotisierender Entzündungsbefunde gezeigt werden konnte. Angesichts des Risikos der YMDD-Mutante des HBV ist die Weiterführung der Lamivudin-Monotherapie bei Patienten, bei denen die Serum-HBV-DNA in Woche 24 der Behandlung oder danach noch nachweisbar ist, nicht angebracht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer doppelblinden Studie bei CHB-Patienten mit der YMDD-Mutante des HBV und kompensierter Lebererkrankung (NUC20904) sowie einem verringerten virologischen und biochemischen Ansprechen auf Lamivudin (n = 95) führte die zusätzliche Gabe von 10 mg Adefovirdipivoxil einmal täglich bei fortlaufender Gabe von 100 mg Lamivudin über 52 Wochen zu einem medianen Abfall der HBV-DNA um 4,6 log₁₀ Kopien/ml im Vergleich zu einem medianen Anstieg von 0,3 log₁₀ Kopien/ml bei den Patienten, die Lamivudin als Monotherapie erhielten. Eine Normalisierung der ALT (GPT)-Spiegel trat bei 31 % (14/45) der Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, im Vergleich zu 6 % (3/47), die Lamivudin allein erhielten, auf. Die virale Suppression (Nachbeobachtungsstudie NUC20917) konnte unter der Kombinationstherapie während des zweiten Behandlungsjahres bis zur Woche 104 aufrechterhalten werden, wobei die Patienten eine kontinuierliche Verbesserung im virologischen und biochemischen Ansprechen zeigten.

In einer retrospektiven Studie zur Bestimmung der mit einem HBV-DNA-Durchbruch verbundenen Faktoren wurden 159 HBeAg-positive Patienten asiatischer Abstammung mit Lamivudin behandelt und über eine mediane Zeitdauer von fast 30 Monaten nachbeobachtet. Bei Patienten mit HBV-DNA-Werten über 200 Kopien/ml nach 6 Monaten (24 Wochen) Lamivudin-Therapie betrug die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer YMDD-Mutante 60 % im Vergleich zu 8 % bei denjenigen, deren HBV-DNA-Werte nach 24-wöchiger Lamivudin-Therapie weniger als 200 Kopien/ml betragen. Das Risiko der Entwicklung einer YMDD-Mutante betrug 63 % im Vergleich zu 13 % bei einem Grenzwert von 1000 Kopien/ml (NUCB3009 und NUCB3018).

Erfahrung bei Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung

Placebo-kontrollierte Studien wurden für Patienten mit einer dekomensierten Lebererkrankung als ungeeignet angesehen und daher nicht durchgeführt. In den nicht kontrollierten Studien, in denen Lamivudin vor und während einer Transplantation verabreicht wurde, wurden eine effektive Suppression der HBV-DNA und eine Normalisierung der ALT (GPT) belegt. Wenn die Behandlung mit Lamivudin nach der Transplantation fortgesetzt wurde, war das Risiko einer erneuten Infektion des Transplantats durch HBV reduziert, der Verlust an HBsAg erhöht und die 1-Jahres-Überlebensrate auf 76 % bis 100 % gestiegen.

Wie erwartet, war bei Patienten nach Lebertransplantation aufgrund der immunsuppressiven Begleitbehandlung die Inzidenz der YMDD-HBV-Mutante (36 % bis 64 %) nach 52 Wochen Behandlung im Vergleich zu immunkompetenten Patienten mit CHB (14 % bis 32 %) erhöht.

Vierzig Patienten (HBeAg-negativ oder HBeAg-positiv) mit entweder dekomensierter Lebererkrankung oder rezidivierender HBV nach Lebertransplantation und YMDD-Mutante wurden in den offenen Teil der Studie NUC20904 eingeschlossen. Die zusätzliche Gabe von 10 mg Adefovirdipivoxil einmal täglich zu einer fortlaufenden Gabe von 100 mg Lamivudin führte zu einem medianen Abfall der HBV-DNA um 4,6 log₁₀ Kopien/ml. Nach einem Jahr Behandlung wurde ebenfalls eine Verbesserung der Leberfunktion beobachtet. Dieses Ausmaß an viraler Suppression konnte unter der Kombinationstherapie (Nachbeobachtungsstudie NUC20917) während des zweiten

Behandlungsjahres bis zur Woche 104 aufrechterhalten werden, wobei die meisten Patienten eine Verbesserung in den Leberfunktionsparametern und kontinuierlich einen klinischen Nutzen zeigten.

Erfahrungen bei CHB-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose

In einer Placebo-kontrollierten Studie an 651 Patienten mit klinisch kompensierter chronischer Hepatitis B und histologisch bestätigter Fibrose oder Zirrhose verringerte die Behandlung mit Lamivudin (mediane Dauer 32 Monate) signifikant den Grad der Gesamtprogression der Erkrankung (34/436, 7,8 % unter Lamivudin versus 38/215, 17,7 % unter Placebo, $p = 0,001$), wie anhand einer signifikanten Reduktion des Anteils von Patienten, die einen erhöhten Child-Plugh-Grad (15/436, 3,4 % versus 19/215, 8,8 %, $p = 0,023$) hatten oder ein hepatozelluläres Karzinom (17/436, 3,9 % versus 16/215, 7,4 %, $p = 0,047$) entwickelten, gezeigt werden konnte. Das Ausmaß der Gesamtprogression der Erkrankung in der Lamivudin-Gruppe war bei Patienten mit nachweisbarer HBV-DNA der YMDD-Mutante (23/209, 11 %) höher im Vergleich zu denen ohne nachweisbare YMDD-Mutante des HBV (11/221, 5 %). Jedoch war das Fortschreiten der Erkrankung bei den Patienten mit der YMDD-Mutante in der Lamivudin-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (23/209, 11 % versus 38/214, 18 %). Eine gesicherte HBeAg-Serokonversion trat bei 47 % (118/252) der mit Lamivudin behandelten Patienten auf, 93 % (320/345) der Patienten, die Lamivudin erhielten, wurden im Verlauf der Studie HBV-DNA-negativ (VERSANT [Version 1]-bDNA-Test, untere Nachweisgrenze $< 0,7$ MEq/ml).

Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde Lamivudin 286 Patienten mit kompensierter CHB im Alter von 2 bis 17 Jahren verabreicht. Diese Gruppe bestand in erster Linie aus Kindern mit geringgradiger Hepatitis B. Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren wurde eine Dosis von 3 mg/kg einmal täglich (bis zu einem Maximum von 100 mg täglich) gegeben, Jugendliche ab 12 Jahren erhielten 100 mg einmal täglich. Es sind weitere Daten zur Bestätigung dieser Dosierung erforderlich. Der Unterschied in den HBeAg-Serokonversionsraten (Verlust von HBeAg und HBV-DNA bei Nachweis von HBe-Antikörpern) zwischen Placebo und Lamivudin war in dieser Behandlungsgruppe nicht statistisch signifikant (die Serokonversionsraten nach einem Jahr betragen 13 % [12/95] unter Placebo versus 22 % [42/191] unter Lamivudin; $p = 0,057$). Die Häufigkeit der YMDD-Mutante des HBV war der bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar und reichte von 19 % nach der 52. Woche bis zu 45 % der kontinuierlich über 24 Monate behandelten Patienten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lamivudin wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt beim Erwachsenen normalerweise zwischen 80 und 85 %. Nach oraler Gabe beträgt die mittlere Zeit (t_{max}) bis zur maximalen Serumkonzentration (C_{max}) ca. 1 Stunde. Bei therapeutischer Dosierung, d. h. 100 mg täglich, liegt C_{max} in der Größenordnung von 1,1 bis 1,5 $\mu\text{g/ml}$ und die Werte vor erneuter Gabe zwischen 0,015 bis 0,020 $\mu\text{g/ml}$.

Die Gabe von Lamivudin zusammen mit den Mahlzeiten führt zu einer Verzögerung von t_{max} und einer Verringerung von C_{max} (um bis zu 47 %). Trotzdem wird die Menge des resorbierten Lamivudins (basierend auf der AUC) nicht beeinflusst und Lamivudin kann daher mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Aus Studien, in denen Lamivudin intravenös verabreicht wurde, wurde ein mittleres Verteilungsvolumen von 1,3 l/kg errechnet. Lamivudin besitzt ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über die therapeutische Dosierungsbreite und eine geringe Plasmaproteinbindung an Albumin.

Eine begrenzte Anzahl von Daten zeigt, dass Lamivudin in das zentrale Nervensystem übertritt und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar ist. Das durchschnittliche Verhältnis der Lamivudin-

Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit zu der im Serum 2 bis 4 Stunden nach oraler Gabe betrug ca. 0,12.

Biotransformation

Lamivudin wird vor allem renal in unveränderter Form ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10 %) und niedriger Plasmaproteinbindung gering.

Elimination

Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ca. 0,3 l/h/kg. Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 7 Stunden. Lamivudin wird zum größten Teil unverändert durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion (Transportsystem für organische Kationen) in den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt ca. 70 % der Gesamtausscheidung von Lamivudin.

Spezielle Patientengruppen

Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigen, dass die Ausscheidung von Lamivudin durch die Nierenfunktionsstörung beeinträchtigt wird. Eine Reduzierung der Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min ist notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Lamivudin bleibt durch eine Leberfunktionsstörung unbeeinflusst. Begrenzte Daten bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen, zeigen, dass die Leberfunktionsstörung keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lamivudin hat, es sei denn, sie wird von einer Nierenfunktionsstörung begleitet.

Bei älteren Patienten lässt das pharmakokinetische Profil von Lamivudin darauf schließen, dass der normale Alterungsprozess, verbunden mit einer Verminderung der renalen Aktivität, keine klinisch signifikante Wirkung auf den Lamivudinspiegel zeigt, außer bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Verabreichung von Lamivudin in hoher Dosierung ging in Tierstudien zur Toxizität nicht mit einer schwerwiegenden Organtoxizität einher. In den höchsten Dosierungsstufen zeigten sich geringe Einflüsse auf die Leber- und Nierenwerte. Diese gingen einher mit einer gelegentlichen Reduktion des Lebergewichts. Eine Reduzierung der Erythrozyten- und Neutrophilenzahl waren die Effekte, die am ehesten klinische Relevanz haben könnten. Diese Ereignisse wurden in klinischen Studien selten beobachtet.

Lamivudin wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber, wie viele andere Nukleosidanaloga, eine Aktivität im Zelltransformationstest *in vitro* und im Genmutationstest an Mauszellen (Maus-Lymphom-Test). Lamivudin war *in vivo* in Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 60 bis 70 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, nicht genotoxisch. Da die *in vitro* gezeigte mutagene Aktivität von Lamivudin in *In-vivo*-Tests nicht bestätigt werden konnte, kann geschlossen werden, dass Lamivudin wahrscheinlich keine genotoxische Gefahr für Patienten darstellt.

Reproduktionsstudien an Tieren ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität oder Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität. Lamivudin induziert frühe Embryoletalität in Dosierungen, die denen beim Menschen vergleichbar sind, bei trächtigen Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten, auch nicht nach sehr hoher systemischer Exposition.

In Langzeitstudien zur Karzinogenität an Ratten und Mäusen zeigte Lamivudin kein für den Menschen relevantes karzinogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose (20 % G/V)
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216)
Citronensäure, wasserfrei
Propylenglycol
Natriumcitrat
Künstliches Erdbeeraroma
Künstliches Bananenaroma
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses: 1 Monat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Faltschachteln enthalten Lamivudin in Form von 240 ml Lösung zum Einnehmen in einer weißen Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen versehen ist. Die Packung enthält außerdem einen Adapter aus Polyethylen und eine 10 ml Dosierspritze, die aus einem Polypropylen-Zylinder (mit ml-Graduierung) und einem Polyethylen-Kolben besteht.

Eine Dosierspritze zum Einnehmen der Lösung ist beigelegt, um das exakte Abmessen der verschriebenen Dosis zu gewährleisten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/114/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Juli 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Filmtablette:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Vereinigtes Königreich

oder

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

Lösung zum Einnehmen:

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestraße 32-36
23843 Bad Oldesloe
Deutschland

oder

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Vereinigtes Königreich

oder

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR DIE FILMTABLETTEN: Faltschachtel mit 28 Filmtabletten, Faltschachtel mit 84 Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeffix 100 mg Filmtabletten
Lamivudin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lamivudin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zeffix 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN:

28 Tabletten, 84 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeffix 100 mg Filmtabletten
Lamivudin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR DIE LÖSUNG ZUM EINNEHMEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeffix 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Lamivudin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Lamivudin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält unter anderem:
Zucker (Sucrose), Konservierungsstoffe: Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Jede Flasche enthält 240 ml Lösung zum Einnehmen.
Die Packung enthält eine Dosierspritze zum Einnehmen der Lösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Einen Monat nach Anbruch verwerfen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/114/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

zeffix 5 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT FÜR DIE LÖSUNG ZUM EINNEHMEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeffix 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Lamivudin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Lamivudin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält unter anderem:
Zucker (Sucrose), und Konservierungsstoffe: Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Jede Flasche enthält 240 ml Lösung zum Einnehmen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

EXP

Einen Monat nach Anbruch verwerfen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/114/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zeffix 100 mg Filmtabletten Lamivudin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Zeffix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zeffix beachten?
3. Wie ist Zeffix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zeffix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zeffix und wofür wird es angewendet?

Zeffix enthält den Wirkstoff Lamivudin.

Zeffix wird zur Behandlung von Langzeit- (chronischer) Hepatitis B bei Erwachsenen eingesetzt.

Zeffix ist ein antivirales Arzneimittel, das das Hepatitis-B-Virus unterdrückt und zur Gruppe der *nucleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)* gehört.

Die Hepatitis B wird durch ein Virus hervorgerufen, das die Leber befällt, eine Langzeit- (chronische) Infektion verursacht und zu Leberschäden führen kann. Zeffix kann von Patienten angewendet werden, deren Leber zwar geschädigt, aber noch funktionstüchtig ist (*kompensierte Lebererkrankung*). Zeffix kann in Kombination mit anderen Arzneimitteln auch von Patienten angewendet werden, deren Leber geschädigt und nicht voll funktionstüchtig ist (*dekompensierte Lebererkrankung*).

Eine Behandlung mit Zeffix kann die Anzahl der Hepatitis-B-Viren in Ihrem Körper senken. Das sollte zu einer Verminderung der Leberschädigung und zu einer Besserung Ihrer Leberfunktion führen. Nicht jeder reagiert in gleicher Weise auf eine Behandlung mit Zeffix. Ihr Arzt wird die Wirksamkeit Ihrer Behandlung mit regelmäßigen Blutuntersuchungen überwachen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zeffix beachten?

Zeffix darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Lamivudin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie glauben, dass dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Einige Patienten, die Zeffix oder ähnliche Arzneimittel einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Sie sollten sich dieser zusätzlichen Risiken bewusst sein:

- wenn Sie jemals an einem anderen Typ einer **Lebererkrankung** litten, wie z. B. Hepatitis C
- wenn Sie stark **übergewichtig** sind (insbesondere wenn Sie weiblichen Geschlechts sind)

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.** In diesen Fällen können zusätzliche Kontrolluntersuchungen einschließlich Blutkontrollen bei Ihnen erforderlich sein, solange Sie Ihre Arzneimittel einnehmen. **Siehe Abschnitt 4** für weitere Informationen zu den Risiken.

Beenden Sie die Einnahme von Zeffix nicht ohne den Rat Ihres Arztes, da ein Risiko besteht, dass sich Ihre Hepatitis verschlechtert. Wenn Sie die Einnahme von Zeffix beenden, wird Ihr Arzt Sie mindestens 4 Monate lang auf mögliche Probleme hin untersuchen. Dies bedeutet, dass Ihnen Blutproben zur Prüfung auf erhöhte Leberenzymwerte, die auf eine Leberschädigung hindeuten können, abgenommen werden. Siehe Abschnitt 3 für weitere Informationen darüber, wie Zeffix angewendet wird.

Schützen Sie andere Menschen

Die Hepatitis-B-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einem Infizierten oder durch Übertragung von infiziertem Blut (z. B. durch gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln) verbreitet. Die Behandlung mit Zeffix verhindert nicht, dass Sie die Hepatitis-B-Infektion auf andere Menschen übertragen können. Um andere Menschen vor einer Hepatitis-B-Infektion zu schützen:

- **Verwenden Sie ein Kondom** bei oralem oder sonstigem Geschlechtsverkehr.
- **Riskieren Sie nicht die Übertragung von Blut** — teilen Sie z. B. keine Injektionsnadeln mit anderen.

Einnahme von Zeffix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Denken Sie daran, Ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn Sie mit der Einnahme eines neuen Arzneimittels beginnen, während Sie Zeffix einnehmen.

Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Zeffix angewendet werden:

- Arzneimittel (in der Regel Flüssigkeiten), die Sorbitol oder andere Zuckeralkohole (wie z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol oder Maltitol) enthalten, wenn sie regelmäßig eingenommen werden
- andere Lamivudin-haltige Arzneimittel, zur Behandlung der **HIV-Infektion** (manchmal AIDS-Virus genannt)
- Emtricitabin zur Behandlung der **HIV-** oder **Hepatitis-B-Infektion**
- Cladribin zur Behandlung der **Haarzell-Leukämie**

→ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden:

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt** über mögliche Risiken und den Nutzen einer Einnahme von Zeffix während Ihrer Schwangerschaft.

Beenden Sie die Behandlung mit Zeffix nicht ohne Rat Ihres Arztes.

Stillzeit

Zeffix kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen:

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor Sie Zeffix einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch Zeffix können Sie sich möglicherweise müde fühlen, wodurch Ihre Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

→ Führen Sie nur dann ein Fahrzeug oder bedienen Sie eine Maschine, wenn Sie sicher sind, dass das Arzneimittel Sie nicht beeinträchtigt.

3. Wie ist Zeffix einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt

Zeffix hilft, die Hepatitis-B-Infektion unter Kontrolle zu halten. Sie müssen das Arzneimittel regelmäßig jeden Tag einnehmen, um Ihre Infektion unter Kontrolle zu halten und um zu verhindern, dass sich Ihre Erkrankung verschlechtert.

→ **Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt und beenden Sie die Einnahme von Zeffix nicht**, ohne vorher den Rat Ihres Arztes eingeholt zu haben.

Wie viel Zeffix ist einzunehmen?

Die übliche Dosis beträgt 1 Tablette (100 mg Lamivudin) einmal täglich.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihnen Ihr Arzt eine geringere Dosis verschreiben. Für Personen, die eine geringere als die übliche Dosis benötigen oder die keine Tabletten schlucken können, ist Zeffix auch als Lösung zum Einnehmen verfügbar.

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn dies auf Sie zutrifft.

Wenn Sie bereits ein anderes Lamivudin-haltiges Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion einnehmen, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung mit einer höheren Dosis fortsetzen (üblicherweise 150 mg zweimal täglich), da die Lamivudin-Dosis in Zeffix (100 mg) für die Behandlung einer HIV-Infektion nicht ausreicht. Wenn Sie planen, Ihre HIV-Behandlung umzustellen, besprechen Sie dies zuerst mit Ihrem Arzt.

Nehmen Sie die Tablette im Ganzen mit Wasser ein. Zeffix kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Zeffix eingenommen haben als Sie sollten

Eine versehentliche Überdosierung von Zeffix verursacht normalerweise keine ernsthaften Probleme. Wenn Sie versehentlich zu viel eingenommen haben, sollten Sie Ihren Arzt oder Ihren Apotheker benachrichtigen oder sich mit dem nächstgelegenen Krankenhaus in Verbindung setzen, um weitere Ratschläge einzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Zeffix vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese sobald Sie daran denken ein. Setzen Sie danach die Einnahme wie vorher fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Brechen Sie die Einnahme von Zeffix nicht ab

Sie dürfen die Einnahme von Zeffix nicht abbrechen, ohne Ihren Arzt zu fragen. Es besteht das Risiko, dass sich Ihre Hepatitis-Erkrankung verschlechtert (siehe Abschnitt 2). Wenn Sie die Einnahme von Zeffix beenden, wird Ihr Arzt Sie mindestens 4 Monate lang auf mögliche Probleme hin untersuchen. Dies bedeutet, dass Ihnen Blutproben zur Prüfung auf erhöhte Leberenzymwerte, die auf eine Leberschädigung hindeuten können, abgenommen werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In klinischen Studien mit Zeffix häufig berichtete Nebenwirkungen beinhalteten Müdigkeit, Infektionen der Atemwege, Beschwerden im Rachenbereich, Kopfschmerzen, Unwohlsein und Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Anstiege von Leberenzymen und Enzymen, die von den Muskeln produziert werden (*siehe unten*).

Allergische Reaktionen

Diese treten selten auf (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen). Zu den Anzeichen zählen:

- Schwellung der Augenlider, des Gesichtes oder der Lippen
- Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen

→ **Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt**, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten. **Nehmen Sie Zeffix nicht weiter ein.**

Nebenwirkungen, von denen angenommen wird, dass sie von Zeffix verursacht werden

Eine sehr häufige Nebenwirkung (diese kann **mehr als 1 von 10** Personen betreffen), die bei Blutuntersuchungen erkennbar ist, ist:

- ein Anstieg bestimmter Leberenzym-Spiegel (Transaminasen). Dies kann ein Anzeichen für eine Entzündung oder für einen Leberschaden sein.

Eine häufige Nebenwirkung (diese kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen) ist:

- Krämpfe und Muskelschmerzen
- Hautausschlag oder Nesselsucht am Körper

Eine häufige Nebenwirkung, die bei Blutuntersuchungen erkennbar ist, ist:

- ein Anstieg des Spiegels bestimmter Enzyme, die im Muskel produziert werden (Kreatinin-Phosphokinase). Dies kann ein Anzeichen für die Schädigung von Körpergewebe sein.

Eine sehr seltene Nebenwirkung (diese kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen) ist:

- Laktatazidose (erhöhte Milchsäurewerte im Blut)

Andere Nebenwirkungen

Andere Nebenwirkungen sind bei einer kleinen Zahl von Patienten aufgetreten, jedoch sind deren Häufigkeiten nicht bekannt

- Abbau von Muskelgewebe
- eine Verschlechterung der Lebererkrankung nach Absetzen von Zeffix oder während der Behandlung mit Zeffix, wenn das Hepatitis-B-Virus gegen Zeffix resistent wird. Dies kann bei einigen Personen tödlich sein.

Eine in Blutuntersuchungen erkennbare Nebenwirkung ist:

- ein Abfall der Zellzahl von Zellen, die in an der Blutgerinnung beteiligt sind (*Thrombozytopenie*).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken

→ **Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker**. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zeffix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zeffix enthält

Der Wirkstoff ist Lamivudin. Jede Filmtablette enthält 100 mg Lamivudin.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400, Polysorbat 80, Eisen(III)-hydroxid-oxid und Eisen(III)-oxid.

Wie Zeffix aussieht und Inhalt der Packung

Zeffix Filmtabletten sind in versiegelten Packungen, die Folienblisterpackungen mit 28 oder 84 Filmtabletten enthalten, im Handel.

Die Tabletten sind karamellfarben, filmbeschichtet, kapselförmig, bikonvex und auf einer Seite mit der Prägung "GX CG5" versehen.

Es sind möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

Hersteller

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Vereinigtes Königreich

Pharmazeutischer Unternehmer

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

oder

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zeffix 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen Lamivudin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Zeffix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zeffix beachten?
3. Wie ist Zeffix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zeffix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zeffix und wofür wird es angewendet?

Zeffix enthält den Wirkstoff Lamivudin.

Zeffix wird zur Behandlung von Langzeit- (chronischer) Hepatitis B bei Erwachsenen eingesetzt.

Zeffix ist ein antivirales Arzneimittel, das das Hepatitis-B-Virus unterdrückt und zur Gruppe der *nucleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)* gehört.

Die Hepatitis B wird durch ein Virus hervorgerufen, das die Leber befällt, eine Langzeit- (chronische) Infektion verursacht und zu Leberschäden führen kann. Zeffix kann von Patienten angewendet werden, deren Leber zwar geschädigt, aber noch funktionstüchtig ist (*kompensierte Lebererkrankung*). Zeffix kann in Kombination mit anderen Arzneimitteln auch von Patienten angewendet werden, deren Leber geschädigt und nicht voll funktionstüchtig ist (*dekompensierte Lebererkrankung*).

Eine Behandlung mit Zeffix kann die Anzahl der Hepatitis-B-Viren in Ihrem Körper senken. Das sollte zu einer Verminderung der Leberschädigung und zu einer Besserung Ihrer Leberfunktion führen. Nicht jeder reagiert in gleicher Weise auf eine Behandlung mit Zeffix. Ihr Arzt wird die Wirksamkeit Ihrer Behandlung mit regelmäßigen Blutuntersuchungen überwachen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zeffix beachten?

Zeffix darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Lamivudin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie glauben, dass dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Einige Patienten, die Zeffix oder ähnliche Arzneimittel einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Sie sollten sich dieser zusätzlichen Risiken bewusst sein:

- wenn Sie jemals an einem anderen Typ einer **Lebererkrankung** litten, wie z. B. Hepatitis C
- wenn Sie stark **übergewichtig** sind (insbesondere wenn Sie weiblichen Geschlechts sind)

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.** In diesen Fällen können zusätzliche Kontrolluntersuchungen einschließlich Blutkontrollen bei Ihnen erforderlich sein, solange Sie Ihre Arzneimittel einnehmen. **Siehe Abschnitt 4** für weitere Informationen zu den Risiken.

Beenden Sie die Einnahme von Zeffix nicht ohne den Rat Ihres Arztes, da ein Risiko besteht, dass sich Ihre Hepatitis verschlechtert. Wenn Sie die Einnahme von Zeffix beenden, wird Ihr Arzt Sie mindestens 4 Monate lang auf mögliche Probleme hin untersuchen. Dies bedeutet, dass Ihnen Blutproben zur Prüfung auf erhöhte Leberenzymwerte, die auf eine Leberschädigung hindeuten können, abgenommen werden. Siehe Abschnitt 3 für weitere Informationen darüber, wie Zeffix angewendet wird.

Schützen Sie andere Menschen

Die Hepatitis-B-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einem Infizierten oder durch Übertragung von infiziertem Blut (z. B. durch gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln) verbreitet. Die Behandlung mit Zeffix verhindert nicht, dass Sie die Hepatitis-B-Infektion auf andere Menschen übertragen können. Um andere Menschen vor einer Hepatitis-B-Infektion zu schützen:

- **Verwenden Sie ein Kondom** bei oralem oder sonstigem Geschlechtsverkehr.
- **Riskieren Sie nicht die Übertragung von Blut** — teilen Sie z. B. keine Injektionsnadeln mit anderen.

Einnahme von Zeffix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Denken Sie daran, Ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn Sie mit der Einnahme eines neuen Arzneimittels beginnen, während Sie Zeffix einnehmen.

Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Zeffix angewendet werden:

- Arzneimittel (in der Regel Flüssigkeiten), die Sorbitol oder andere Zuckeralkohole (wie z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol oder Maltitol) enthalten, wenn sie regelmäßig eingenommen werden
- andere Lamivudin-haltige Arzneimittel, zur Behandlung der **HIV-Infektion** (manchmal AIDS-Virus genannt)
- Emtricitabin zur Behandlung der **HIV-** oder **Hepatitis-B-Infektion**
- Cladribin zur Behandlung der **Haarzell-Leukämie**

→ **Informieren Sie Ihren Arzt,** wenn Sie mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden:

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt** über mögliche Risiken und den Nutzen einer Einnahme von Zeffix während Ihrer Schwangerschaft.

Beenden Sie die Behandlung mit Zeffix nicht ohne Rat Ihres Arztes.

Stillzeit

Zeffix kann in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen:

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt,** bevor Sie Zeffix einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch Zeffix können Sie sich möglicherweise müde fühlen, wodurch Ihre Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

→ Führen Sie nur dann ein Fahrzeug oder bedienen Sie eine Maschine, wenn Sie sicher sind, dass das Arzneimittel Sie nicht beeinträchtigt.

Zeffix enthält Zucker und Konservierungsmittel

Wenn Sie Diabetiker sind, beachten Sie bitte, dass jede Dosis Zeffix (100 mg = 20 ml) 4 g Sucrose enthält.

Zeffix enthält Sucrose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden. Sucrose kann Ihre Zähne schädigen.

Zeffix enthält auch Konservierungsmittel (para-Hydroxybenzoate), die Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

3. Wie ist Zeffix einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt

Zeffix hilft, die Hepatitis-B-Infektion unter Kontrolle zu halten. Sie müssen das Arzneimittel regelmäßig jeden Tag einnehmen, um Ihre Infektion unter Kontrolle zu halten und um zu verhindern, dass sich Ihre Erkrankung verschlechtert.

→ **Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt und beenden Sie die Einnahme von Zeffix nicht**, ohne vorher den Rat Ihres Arztes eingeholt zu haben.

Wie viel Zeffix ist einzunehmen?

Die übliche Dosis beträgt 20 ml Lösung (100 mg Lamivudin) einmal täglich.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihnen Ihr Arzt eine geringere Dosis verschreiben.

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn dies auf Sie zutrifft.

Wenn Sie bereits ein anderes Lamivudin-haltiges Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion einnehmen, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung mit einer höheren Dosis fortsetzen (üblicherweise 150 mg zweimal täglich), da die Lamivudin-Dosis in Zeffix (100 mg) für die Behandlung einer HIV-Infektion nicht ausreicht. Wenn Sie planen, Ihre HIV-Behandlung umzustellen, besprechen Sie dies zuerst mit Ihrem Arzt.

Zeffix kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Bitte beachten Sie für das Abmessen und die Einnahme einer Dosis die Abbildung und die Anleitung nach Abschnitt 6 dieser Packungsbeilage.

Wenn Sie eine größere Menge von Zeffix eingenommen haben als Sie sollten

Eine versehentliche Überdosierung von Zeffix verursacht normalerweise keine ernsthaften Probleme. Wenn Sie versehentlich zu viel eingenommen haben, sollten Sie Ihren Arzt oder Ihren Apotheker benachrichtigen oder sich mit dem nächstgelegenen Krankenhaus in Verbindung setzen, um weitere Ratschläge einzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Zeffix vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese sobald Sie daran denken ein. Setzen Sie danach die Einnahme wie vorher fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Brechen Sie die Einnahme von Zeffix nicht ab

Sie dürfen die Einnahme von Zeffix nicht abbrechen, ohne Ihren Arzt zu fragen. Es besteht das Risiko, dass sich Ihre Hepatitis-Erkrankung verschlechtert (siehe Abschnitt 2). Wenn Sie die Einnahme von Zeffix beenden, wird Ihr Arzt Sie mindestens 4 Monate lang auf mögliche Probleme hin untersuchen. Dies bedeutet, dass Ihnen Blutproben zur Prüfung auf erhöhte Leberenzymwerte, die auf eine Leberschädigung hindeuten können, abgenommen werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In klinischen Studien mit Zeffix häufig berichtete Nebenwirkungen beinhalteten Müdigkeit, Infektionen der Atemwege, Beschwerden im Rachenbereich, Kopfschmerzen, Unwohlsein und Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Anstiege von Leberenzymen und Enzymen, die von den Muskeln produziert werden (*siehe unten*).

Allergische Reaktionen

Diese treten selten auf (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen). Zu den Anzeichen zählen:

- Schwellung der Augenlider, des Gesichtes oder der Lippen
- Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen

→ **Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt**, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten. **Nehmen Sie Zeffix nicht weiter ein.**

Nebenwirkungen, von denen angenommen wird, dass sie von Zeffix verursacht werden

Eine sehr häufige Nebenwirkung (diese kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen), die bei Blutuntersuchungen erkennbar ist, ist:

- ein Anstieg bestimmter Leberenzym-Spiegel (Transaminasen). Dies kann ein Anzeichen für eine Entzündung oder für einen Leberschaden sein.

Eine häufige Nebenwirkung (diese kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen) ist:

- Krämpfe und Muskelschmerzen
- Hautausschlag oder Nesselsucht am Körper

Eine häufige Nebenwirkung, die bei Blutuntersuchungen erkennbar ist, ist:

- ein Anstieg des Spiegels bestimmter Enzyme, die im Muskel produziert werden (Kreatinin-Phosphokinase). Dies kann ein Anzeichen für die Schädigung von Körpergewebe sein.

Eine sehr seltene Nebenwirkung (diese kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen) ist:

- Laktatazidose (erhöhte Milchsäurewerte im Blut)

Andere Nebenwirkungen

Andere Nebenwirkungen sind bei einer kleinen Zahl von Patienten aufgetreten, jedoch sind deren Häufigkeiten nicht bekannt

- Abbau von Muskelgewebe
- eine Verschlechterung der Lebererkrankung nach Absetzen von Zeffix oder während der Behandlung mit Zeffix, wenn das Hepatitis-B-Virus gegen Zeffix resistent wird. Dies kann bei einigen Personen tödlich sein.

Eine in Blutuntersuchungen erkennbare Nebenwirkung ist:

- ein Abfall der Zellzahl von Zellen, die in an der Blutgerinnung beteiligt sind (*Thrombozytopenie*).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken

→ **Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.** Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zeffix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25°C lagern.

Einen Monat nach Anbruch verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zeffix enthält

Der Wirkstoff ist Lamivudin. Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Lamivudin.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Sucrose, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E216), Citronensäure, Propylenglycol, Natriumcitrat, künstliches Erdbeeraroma, künstliches Bananenaroma, gereinigtes Wasser.

Wie Zeffix aussieht und Inhalt der Packung

Zeffix Lösung zum Einnehmen ist in Packungen, die eine weiße Flasche aus Polyethylen mit einem kindergesicherten Verschluss enthalten, erhältlich. Die Lösung zum Einnehmen ist eine klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung mit Erdbeer-/Bananengeschmack. Die Flasche enthält Lamivudin in Form einer 240 ml Lösung zum Einnehmen (5 mg/ml). Die Packung enthält außerdem eine Dosierspritze zum Einnehmen der Lösung mit einer Graduierung in ml und einen Dosierspritzen-Adapter, der vor der Anwendung in die Flasche eingesetzt werden muss.

Hersteller

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestraße 32-36
23843 Bad Oldesloe
Deutschland

Pharmazeutischer Unternehmer

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

oder

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome
Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Vereinigtes Königreich

oder

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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 Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
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: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

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 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

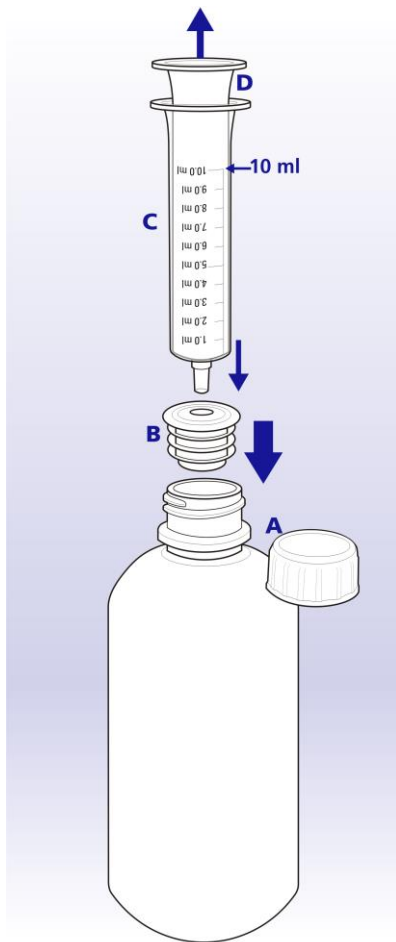
United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Wie die Dosis abgemessen und das Arzneimittel eingenommen wird



Benutzen Sie bitte die in der Packung beigelegte Dosierspritze zum Einnehmen der Lösung, um Ihre Dosis genau abzumessen (*siehe auch Abschnitt 3*).

Eine volle Dosierspritze enthält **10 ml Lösung**.

- 1. Entfernen Sie den kindersicheren Verschluss (A) der Flasche.** Bewahren Sie ihn sicher auf.
- 2. Halten Sie die Flasche fest. Stecken Sie den Adapter (B) so weit es geht fest in den Flaschenhals.**
- 3. Stecken Sie die Dosierspritze (C) fest in die Öffnung des Adapters.**
- 4. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf.**
- 5. Ziehen Sie den Kolben (D) der Dosierspritze so weit heraus,** bis die Dosierspritze den ersten Teil Ihrer Gesamtdosis enthält.
- 6. Drehen Sie die Flasche wieder um. Ziehen Sie die Dosierspritze aus dem Adapter.**
- 7. Nehmen Sie die Dosierspritze in den Mund,** indem Sie die Spitze der Dosierspritze an die Innenseite der Wange halten. **Drücken Sie den Spritzenkolben langsam herunter,** so dass genügend Zeit zum Schlucken bleibt. **Drücken Sie nicht zu fest,** denn ein kräftiges Herausspritzen tief in den Rachen verursacht einen Würgereiz.
- 8. Wiederholen Sie die Schritte 3 bis 7** in der gleichen Weise, bis Sie Ihre gesamte Dosis eingenommen haben. Zum Beispiel: Wenn Ihre Dosis 20 ml beträgt, müssen Sie 2 volle Dosierspritzenfüllungen des Arzneimittels einnehmen.
- 9. Ziehen Sie die Dosierspritze aus der Flasche und reinigen** Sie diese gründlich mit klarem Wasser. Lassen Sie diese bis zur nächsten Anwendung völlig abtrocknen. Lassen Sie den Adapter in der Flasche.
- 10. Verschließen Sie die Flasche wieder fest** mit dem Flaschendeckel.