## 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:

Jede 20 ml Dosis enthält:
- 4 g Saccharose
- 30 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
- 3,6 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)
- 400 mg Propylenglycol (E 1520)
- 58,8 mg Natrium

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).
- 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).

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).

**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.

*Koinfektion mit HIV*
Für die Behandlung von mit HIV koinfizierten Patienten, die bereits eine antiretrovirale Kombinationstherapie, einschließlich Lamivudin, erhalten oder für die eine solche Behandlung geplant ist, sollte die verschriebene Lamivudin-Dosis zur Behandlung der HIV-Infektion (üblicherweise 150 mg zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln) angewendet werden.

*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.

Koinfektion mit HIV

Für die Behandlung von mit HIV koinfizierten Patienten, die bereits eine antiretrovirale Kombinationstherapie, einschließlich Lamivudin, erhalten oder für die eine solche Behandlung geplant ist, sollte die verschriebene Lamivudin-Dosis zur Behandlung der HIV-Infektion (üblicherweise 150 mg zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln) angewendet werden.

Die zur Therapie der HBV-Infektion eingesetzte übliche 100 mg Lamivudin-Dosis ist keine geeignete Behandlung für Patienten, die sich mit HIV infizieren oder bereits mit HBV und HIV koinfiziert sind. Wenn einem Patienten mit einer unerkannten oder unbehandelten HIV-Infektion die zur Behandlung der HBV-Infektion empfohlene Dosis Lamivudin verschrieben wird, wird dies wahrscheinlich zu einer raschen HIV-Resistenzentwicklung und zu eingeschränkten Behandlungsoptionen führen, da die Dosis subtherapeutisch und eine Monotherapie ungeeignet für eine HIV-Behandlung ist. Allen Patienten sollten vor Beginn der HBV-Behandlung mit Lamivudin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung eine HIV-Beratung und HIV-Tests angeboten werden.

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-Immunisierung 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).

Sonstige Bestandteile

*Saccharose*
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galaktose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Saccharose kann schädlich für die Zähne sein. Diabetiker sind darauf hinzuweisen, dass jede Dosis der Lösung zum Einnehmen (100 mg = 20 ml) 4 g Saccharose enthält.

*Propyl-4-hydroxybenzoat und Methyl-4-hydroxybenzoat*
Die Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat. Diese Konservierungsmittel können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

*Propylenglycol*
Dieses Arzneimittel enthält 400 mg Propylenglycol pro 20 ml.

*Natrium*
Dieses Arzneimittel enthält 58,8 mg Natrium pro 20 ml, entsprechend 2,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## 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 ($AUC_{\infty}$) 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 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.

Siehe Tabelle

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

| | |
|---|---|
| **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 Unterhautgewebes** | |
| Häufig: | Hautausschlag, Juckreiz |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| 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.

### 4.9 Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung mit Lamivudin wurden keine anderen spezifischen Anzeichen oder Symptome außer denen festgestellt, die im Abschnitt Nebenwirkungen beschrieben wurden.

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.

Wirkmechanismus

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 Halbwertzeit 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 Wirksamkeit und Sicherheit

*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 Ver-

besserung 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 5 % (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) > 2× 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.

Ebenso liegen Vergleichsdaten in Abhängigkeit vom YMDD-Status zur histologischen Bewertung vor, jedoch nur über einen Zeitraum von bis zu 3 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.

Siehe Tabelle 3

*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 2-jähriger 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

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

| | Patienten (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| **YMDD-HBV-Mutanten-Status** | YMDD[1] | | Nicht-YMDD[1] | |
| **HBeAg-Serokonversion** | | | | |
| – Alle Patienten | 38 | (15/40) | 72 | (13/18) |
| – ALT-Ausgangswert ≤ 1× ULN[2] | 9 | (1/11) | 33 | (2/6) |
| – ALT-Ausgangswert > 2× ULN | 60 | (9/15) | 100 | (11/11) |
| **HBV-DNA nicht nachweisbar** | | | | |
| – 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 | |
| **ALT (GPT)-Normalisierung** | | | | |
| – 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] ULN = 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)

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

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

[1] Jeder Patient kann in einer oder mehreren Kategorien aufgeführt sein.
[2] Vergleichbar einer Grad-3-Toxizität entsprechend den modifizierten WHO-Kriterien.
ULN = Obergrenze des Normalbereichs

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 $\log_{10}$ Kopien/ml im Vergleich zu einem medianen Anstieg von 0,3 $\log_{10}$ 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 betrugen. 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 dekompensierter Lebererkrankung*
Placebo-kontrollierte Studien wurden für Patienten mit einer dekompensierten 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 dekompensierter 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 $\log_{10}$ 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).

Kinder und Jugendliche
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 betrugen 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 µg/ml und die Werte vor erneuter Gabe zwischen 0,015 bis 0,020 µg/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 18 bis 19 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

Saccharose
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216)
Citronensäure, wasserfrei
Propylenglycol (E 1520)
Natriumcitrat
Künstliches Erdbeeraroma
Künstliches Bananenaroma
Gereinigtes Wasser
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung

### 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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige, weiße Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen. 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.

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

Packungsgröße: 240 ml Lamivudin Lösung zum Einnehmen.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
D24 YK11

## 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

Juli 2026

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Tel.: 0800 1 22 33 55
E-Mail: produkt.info@gsk.com

A1A_1EQ004

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt