

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zeffix 100 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lamivudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Brungula, filmdragerade, kapselformade, bikonvexa, ungefärlig storlek; 11 mm x 5 mm och med ingraverat "GX CG5" på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zeffix är avsett för behandling av kronisk hepatit B hos vuxna med:

- kompenserad leversjukdom med tecken på aktiv viral replikation, bestående förhöjning av alaninaminotransferas (ALAT) i serum och histologiska tecken på aktiv leverinflammation och/eller fibros. Initiering av behandling med

lamivudin ska endast övervägas när användningen av ett alternativt antiviralt medel med en högre genetisk barriär för resistensutveckling inte finns tillgängligt eller är olämpligt (se avsnitt 5.1).

- sviktande (dekompenenserad) leverfunktion i kombination med ett annat medel som inte är korsresistent mot lamivudin (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Zeffix bör initieras av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit B-infektion.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Zeffix är 100 mg en gång dagligen.

Hos patienter med dekompenenserad leversjukdom ska lamivudin alltid användas i kombination med ett annat läkemedel som inte är korsresistent mot lamivudin för att minska risken för resistens och för att erhålla snabb viral suppression.

Behandlingsduration

Den optimala behandlingstiden är inte känd.

- Hos patienter med HBeAg-positiv kronisk hepatit B (CHB) utan cirros bör behandlingen fortsätta i minst 6-12 månader efter att serokonversion av HBeAg (HBeAg- och HBV-DNA-förlust med detektion av anti-HBe) konstaterats för att begränsa risken för virologiskt återfall eller tills HBsAg-serokonversion uppnås eller behandlingssvikt konstateras (se avsnitt 4.4). Serum-ALAT- och HBV-DNA-nivåer bör följas regelbundet efter

avslutad behandling för att upptäcka sent uppkomna virologiska återfall.

- Hos patienter med HBeAg-negativ CHB ("pre-core mutant") utan cirros, bör behandlingen fortsätta åtminstone tills HBs-serokonversion uppnås eller behandlingssvikt konstateras. Vid långvarig behandling rekommenderas regelbunden omvärdering för att vara säker på att den valda terapin är fortsatt lämplig för patienten.
- Hos patienter med dekompenenserad leversjukdom eller cirros och hos levertransplanterade, bör behandlingen inte avbrytas (se avsnitt 5.1).

Om lamivudin-behandlingen avbryts, bör patienten kontrolleras regelbundet med avseende på hepatitrecidiv (se avsnitt 4.4).

Klinisk resistensutveckling

Hos patienter med antingen HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ CHB kan utvecklingen av YMDD (tyrosin-metionin-aspartat-aspartat)-muterat HBV resultera i minskat terapeutiskt svar på lamivudin, vilket ses som höjning av HBV-DNA och ALAT i förhållande till tidigare nivåer under behandlingen. För att minska risken för resistens hos patienter som får lamivudin i monoterapi bör övergång till eller tillägg av ett alternativt läkemedel för vilket korsresistens med lamivudin inte föreligger, baserat på behandlingsriktlinjer, övervägas om HBV-DNA i serum är detekterbart vid eller efter 24-veckors behandling (se avsnitt 5.1).

Till patienter som samtidigt är hiv-infekterade och som erhåller eller planeras erhålla lamivudin eller kombinationen

lamivudin/zidovudin, bör den rekommenderade dosen lamivudin för behandling av hiv-infektionen (vanligen 150 mg två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel) användas.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Serumkoncentrationerna (AUC) av lamivudin ökar hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion på grund av minskad renal clearance. Dosen bör därför reduceras till patienter med kreatinin clearance <50 ml/min. När doser under 100 mg krävs, bör Zeffix oral lösning användas (se tabell 1 nedan).

Tabell I: Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion.

Kreatinin-clearance ml/min	Första dosen av Zeffix oral lösning *	Underhållsdos en gång dagligen
30 till < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 till < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 till < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

*Zeffix oral lösning innehåller 5 mg/ml lamivudin.

Data från patienter under intermittent hemodialys (upp till 4 timmars dialys 2-3 gånger per vecka) visar att efter den initiala dosreduktionen av lamivudin, för att korrigera för patientens kreatinin clearance, behövs inga ytterligare dosjusteringar under tiden patienten genomgår dialys.

Nedsatt leverfunktion

Data från patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive dem med terminal leversvikt som väntar på levertransplantation, visar att farmakokinetiken av lamivudin inte signifikant förändras vid försämrad leverfunktion. Baserat på dessa uppgifter krävs ingen dosjustering vid nedsatt leverfunktion om inte nedsatt njurfunktion samtidigt föreligger.

Äldre

Hos äldre patienter har ett normalt åldrande med åtföljande nedgång i njurfunktionen, inte någon kliniskt signifikant effekt på lamivudinexponeringen om inte kreatinin clearance är <50 ml/min.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Zeffix för spädbarn, barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.4 och 5.1 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Oral användning.

Zeffix kan intas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Exacerbation av hepatit

Exacerbationer under behandling

Spontana exacerbationer av kronisk hepatit B är relativt vanlig och kännetecknas av övergående ökningar av ALAT i serum. Efter att

virushämmande behandling påbörjats kan en del patienter få en ökning av ALAT i serum när HBV-DNA nivåer i serum sjunker. Hos patienter med kompenserad leversjukdom var dessa ökningar av ALAT i serum i allmänhet inte åtföljda av en ökning i serumkoncentrationer av bilirubin eller tecken på dekomparerad lever.

HBV-virala subpopulationer med reducerad känslighet för lamivudin (YMDD-muterat HBV) har identifierats hos patienter som behandlats en längre tid. Hos vissa patienter kan utvecklingen av YMDD-muterat HBV leda till exacerbation av hepatitinfektionen, primärt upptäckt genom förhöjning av serum-ALAT och återkomst av HBV-DNA (se avsnitt 4.2). Hos patienter som har YMDD-muterat HBV bör övergång till eller tillägg av ett alternativt läkemedel för vilket korsresistens med lamivudin inte föreligger, baserat på behandlingsriktlinjer övervägas (se avsnitt 5.1).

Exacerbationer efter avslutad behandling

Akut exacerbation av hepatit har observerats hos patienter som har avslutat hepatit B-behandlingen och upptäcks vanligen genom ökningar av ALAT i serum och återkomst av HBV-DNA. I kontrollerade fas III-studier utan uppföljning med aktiv behandling var förekomsten av ALAT-ökningar (mer än 3 gånger utgångsvärdet) efter behandling högre hos patienter som behandlades med lamivudin (21%) jämfört med dem som fick placebo (8%). Andelen patienter som efter behandling hade ökningar som associerades med ökningar i bilirubin var dock låg och likartad i båda behandlings armarna (se tabell 3 i avsnitt 5.1). För patienter som behandlades med lamivudin förekom majoriteten av ALAT-ökningarna mellan 8 och 12 veckor efter behandlingen. De flesta händelserna har varit självbegränsande, men några dödsfall

har emellertid inträffat. Om Zeffix behandlingen avbryts bör patienterna regelbundet följas upp såväl kliniskt som laboriemässigt med analys av leverprover i serum (ALAT och bilirubin) under minst fyra månader och därefter så länge det bedöms kliniskt relevant.

Exacerbationer hos patienter med dekompenenserad cirros

Levertransplanterade patienter och patienter med dekompenenserad cirros löper en större risk för aktiv virusreplikation. På grund av den begränsade leverfunktionen hos dessa patienter kan reaktivering av hepatiten inträffa vid behandlingsavbrott med lamivudin eller vid minskande effekt under behandlingen, vilket kan leda till grav leversvikt med risk för fatal utgång. Dessa patienter bör följas noga avseende kliniska, virologiska och serologiska parametrar som har samband med hepatit B-infektion, lever och njurfunktion och det antivirala svaret på behandlingen (minst en gång per månad). Om behandlingen av någon anledning avbryts, bör patienterna följas i ytterligare minst 6 månader med avseende på laborieparametrar som ALAT, bilirubin, albumin, urea, kreatinin och virologiskt status: HBe antigen/-antikroppar och om möjligt serumnivåer av HBV-DNA. Patienter som under eller efter avslutad behandling utvecklar tecken på leversvikt bör följas oftare och på lämpligt sätt.

För patienter som efter avslutad behandling utvecklar tecken på ett hepatitrecidiv finns det otillräckligt med data som stödjer värdet av att åter behandla med lamivudin.

Mitokondriell dysfunktion

Nukleosid- och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller efter födseln. De huvudsakliga biverkningarna som rapporterats är hematologiska störningar (anemi, neutropeni) och metabola störningar (hyperlipasemi). Några sent uppkomna neurologiska störningar har rapporterats (ökad muskelspänning, konvulsioner, onormalt beteende). De neurologiska störningarna kan vara övergående eller permanenta. Alla barn som exponeras *in utero* för nukleosid- och nukleotidanaloger, ska följas upp kliniskt och laboratoriemässigt och om det förekommer symtom på mitokondriell störning ska en fullständig undersökning av detta göras.

Pediatrika patienter

Lamivudin har administrerats till barn (2 år och äldre) och ungdomar med kompenserad kronisk hepatit B. På grund av att tillgängliga data är begränsade, kan inte administrering av lamivudin till denna patientgrupp rekommenderas för närvarande (se avsnitt 5.1).

Delta hepatit eller hepatit C

Effekten av lamivudin hos patienter som samtidigt är infekterade med Delta hepatit eller hepatit C har inte fastställts och försiktighet rekommenderas.

Immunsuppressiva behandlingar

Data är begränsade från användning av lamivudin hos HBeAg-negativa ('pre core mutant') patienter och från dem som

samtidigt erhåller immunsuppressiv behandling, inklusive kemoterapi vid cancer. Lamivudin bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

Kontroller

Under behandling med Zeffix ska patienterna kontrolleras regelbundet. Serumnivåer av ALAT och HBV-DNA ska kontrolleras var 3:e månad och hos HBeAg-positiva patienter ska HBeAg analyseras var 6:e månad.

Samtidig hiv-infektion

Till patienter som samtidigt är hivinfekterade och som erhåller eller planeras erhålla lamivudin eller kombinationen lamivudin/zidovudin, bör den rekommenderade dosen lamivudin för behandling av hiv infektionen (vanligen 150 mg två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel) användas. För patienter som samtidigt är hiv-infekterade men inte behöver antiretroviral terapi, finns det en risk för att hiv-mutationer utvecklas om man använder lamivudin som monoterapi vid behandling av kronisk hepatit B.

Överföring av hepatit B

Endast begränsade uppgifter om eventuell överföring av hepatit B-virus från moder till foster hos gravida kvinnor som behandlas med lamivudin finns tillgängliga. Rekommenderade standardrutiner för hepatit B-immunisering av spädbarn bör följas.

Patienterna bör upplysas om att behandling med lamivudin inte har visats minska risken för transmission av hepatit B-virus till andra, varför lämpliga försiktighetsåtgärder fortfarande måste vidtagas.

Interaktioner med andra läkemedel

Zeffix ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin eller läkemedel som innehåller emtricitabin (se avsnitt 4.5).

Kombinationen lamivudin och kladribin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Sannolikheten för metaboliska interaktioner är liten på grund av begränsad metabolism och plasmaproteinbindning samt nästan fullständig renal utsöndring av oförändrat läkemedel.

Lamivudin utsöndras via njuren huvudsakligen genom tubulär sekretion via aktiv katjontransport. Risken för interaktioner med andra läkemedel som administreras samtidigt bör beaktas, speciellt när deras huvudsakliga elimination sker genom aktiv renal sekretion via katjontransport t.ex. trimetoprim. Andra läkemedel, som elimineras endast delvis på detta sätt t.ex. ranitidin, cimetidin, interagerar inte med lamivudin.

Kliniskt betydelsefulla interaktioner är osannolika mellan lamivudin och andra läkemedel som huvudsakligen utsöndras antingen via aktiv organiskt anjontransport eller genom glomerulär filtration. Administrering av trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg ökade exponeringen av lamivudin med ca 40 %. Lamivudin hade

ingen påverkan på farmakokinetiken för trimetoprim eller sulfametoxazol. Emellertid behövs ingen dosjustering av lamivudin såvida inte patienten har nedsatt njurfunktion.

En mindre ökning av C_{\max} (28 %) för zidovudin har observerats vid samtidigt intag av lamivudin. Emellertid sågs ingen signifikant förändring av totalmängden i plasma (AUC). Zidovudin hade ingen påverkan på lamivudins farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

Lamivudin interagerar inte farmakokinetiskt med interferon-alfa när de två läkemedlen administreras samtidigt. Man kunde inte observera några kliniskt betydelsefulla interaktioner hos patienter som tar vanliga immunsuppressiva läkemedel (t.ex. cyclosporin A) samtidigt med lamivudin. Några regelrätta interaktionsstudier med dessa läkemedel har dock inte utförts.

Emtricitabin

På grund av likheter ska Zeffix inte administreras tillsammans med andra cytidinanaloger, såsom emtricitabin. Dessutom ska Zeffix inte tas med andra läkemedel som innehåller lamivudin (se avsnitt 4.4).

Kladribin

Lamivudin hämmar intracellulär fosforylering av kladribin *in vitro*, vilket leder till en potentiell risk för behandlingssvikt av kladribin om de kombineras i kliniska sammanhang. Vissa kliniska resultat stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin. Därför rekommenderas inte samtidig användning av lamivudin med kladribin (se avsnitt 4.4).

Sorbitol

Samtidig administrering av sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) med en enstaka 300 mg dos (daglig dos för vuxna med hiv) av lamivudin oral lösning resulterade i dosberoende minskningar på 14%, 32% och 36% i lamivudinexponering (AUC_{∞}) och 28%, 52% och 55% i C_{max} för lamivudin hos vuxna. Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Zeffix och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer eller monosackaridalkoholer (t.ex. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Överväg mer frekvent övervakning av HBV virusmängd om kontinuerlig samtidig administrering inte kan undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier med lamivudin visade en ökning av tidig embryonal död hos kaniner men inte hos råttor (se avsnitt 5.3). Lamivudin har visats passera placentan hos människa.

Tillgängliga humandata från Antiretroviral Pregnancy Registry med mer än 1000 exponeringar under första trimestern och mer än 1000 exponeringar under andra och tredje trimestern visar inte på några missbildande eller foster/neonatala-effekter. Färre än 1% av dessa kvinnor hade behandlats för HBV, medan majoriteten hade behandlats för hiv, med högre doser och med annan samtidig medicinering.

Zeffix kan användas under graviditet om kliniskt motiverat.

För patienter som behandlas med lamivudin och därefter blir gravida bör hänsyn tas till risken för återkommande hepatit vid utsättningen av lamivudin.

Amning

Baserat på mer än 200 moder/barn-par som behandlats för hiv, är serumkoncentrationerna av lamivudin hos de ammade barnen till mödrar som behandlats för hiv väldigt låga (mindre än 4% av moderns serumkoncentrationer) och successivt minskande till omätbara nivåer när de ammade barnen når 24 veckors ålder. Den totala mängden lamivudin som intas av ett ammat barn är väldigt låg och resulterar troligen i en exponering som når under den optimala antivirala effekten. Hepatit B hos modern är inte en kontraindikation för amning om det nyfödda barnet behandlas med lämplig preventiv behandling för hepatit B vid födseln. Det finns heller inga bevis för att den låga koncentrationen av lamivudin i bröstmjolk hos människor leder till biverkningar hos ammade barn. Amning kan därför övervägas hos mödrar som behandlas med lamivudin för HBV med hänsyn taget till nyttan av amning för barnet och nyttan av behandling för kvinnan. Vid överföring av HBV från modern trots adekvat profylax, bör man överväga att avbryta amningen för att minska risken för utveckling av lamivudinresistenta mutanter hos barnet.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur har inte visat någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

Mitokondriell dysfunktion:

Nukleosid- och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka en varierande grad av mitokondriell skada. Mitokondriell dysfunktion har rapporterats hos barn som *in utero* och/eller efter födseln exponerats för nukleosidanaloger (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att illamående och trötthet har rapporterats vid behandling med lamivudin. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen hos lamivudin ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Förekomsten av biverkningar och laboratorieavvikelser (med undantag av förhöjning av ALAT och CK, se nedan) var i samma nivå hos placebo- och lamivudinbehandlade patienter. De vanligast rapporterade biverkningarna var sjukdomskänsla och trötthet, luftvägsinfektioner, obehag från hals och tonsiller, huvudvärk, bukbesvär med smärta, illamående, kräkningar och diarré.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenser anges endast för de biverkningar som anses vara åtminstone möjligt orsakrelaterade till lamivudin. Frekvenserna är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvenserna som anges för nedanstående biverkningar baseras huvudsakligen på erfarenhet från kliniska studier, i vilka totalt 1171 patienter med kroniskt hepatit B ingick och som erhöll lamivudindosen 100 mg.

Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	Trombocytopeni

Immunsystemet	
Sällsynta	Angioödem
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga	ALAT-stegringar (se avsnitt 4.4)
Exacerbationer av hepatit, i första hand upptäckt genom förhöjda ALAT-värden, har rapporterats under behandling och efter utsättande av lamivudin. De flesta fallen har varit spontant övergående men i mycket sällsynta fall har dödsfall observerats (se avsnitt 4.4).	
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	CK-stegringar
Vanliga	Muskulära symtom inkluderande myalgi och kramper*
Ingen känd frekvens	Rabdomyolys

*I fas III-studier var observerad frekvens i gruppen som behandlades med lamivudin inte större än den som behandlades med placebo.

Pediatrik population

Baserat på den begränsade mängd data som finns för barn i åldrarna 2 till 17 år observerades inga ytterligare biverkningar utöver de som iaktogs hos den vuxna populationen.

Andra speciella patientgrupper

Hos patienter med hiv-infektion har pankreatit och perifer neuropati (eller parestesier) rapporterats. Hos patienter med

kronisk hepatit B-infektion kunde ingen skillnad noteras mellan lamivudin och placebobehandlade patienter avseende frekvensen av dessa biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Administrering av lamivudin i mycket höga doser i akutstudier på djur, gav inte upphov till några organtoxiska effekter. Begränsad information föreligger om konsekvenserna av akuta överdoser lamivudin på människa. Inga dödsfall har inträffat och alla patienter har återhämtat sig. Inga specifika tecken eller symtom har iakttagits efter en dylik överdosering.

Om överdosering inträffar, ska patienten noggrant övervakas och rutinmässig symptomatisk terapi ges vid behov. Eftersom lamivudin är dialyserbart, kan kontinuerlig hemodialys användas som behandling vid överdosering, även om detta inte har studerats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systematiskt bruk, nukleosid- och nukleotidanalogue, ATC kod: J05AF05.

Lamivudin är ett antiviralt medel med hög aktivitet mot hepatit B-virus i alla testade cellinjer och i experimentellt infekterade djur.

Lamivudin metaboliseras, såväl av infekterade som icke-infekterade celler, till ett trifosfatderivat (TF), som är den aktiva formen av modersubstansen. Trifosfatets intracellulära halveringstid i hepatocyter är 17-19 timmar *in vitro*. Lamivudin-TF verkar som ett substrat för HBV-polymeras.

Den fortsatta bildningen av virus-DNA blockeras genom att lamivudin-TF inkorporeras i kedjan vilket resulterar i ett kedjeavbrott.

Lamivudin-TF interagerar inte med den normala cellulära metabolismen av deoxynukleotider. Substansen är vidare endast en svag hämmare av DNA-polymeras-alfa- och -beta hos däggdjur. Lamivudin-TF har liten effekt på DNA-innehållet i däggdjursceller.

I tester som undersöker eventuella läkemedelseffekter på mitokondriestruktur, DNA-innehåll och funktion, saknade lamivudin väsentliga toxiska effekter. Substansen har en mycket låg benägenhet att minska innehållet av mitokondrie-DNA, inkorporeras inte permanent i mitokondrie-DNA och verkar inte som en hämmare av mitokondrie-DNA-polymeras-gamma.

Klinisk erfarenhet

Erfarenhet från patienter med HBeAg-positiv CHB och kompenserad leversjukdom

I kontrollerade studier resulterade 1 års lamivudinbehandling i signifikant suppression av HBV-DNA-replikation [34 57 % av patienterna låg under detektionsgränsen för analysen ("Abbot Genostics solution hybridization assay", LLOD<1,6 picogram/ml)], normaliserade ALAT nivåer (40 72 % av patienterna), inducerad HBeAg-serokonversion (förlust av HBeAg och detektion av HBeAb med HBV-DNA-förlust [enligt konventionell testmetod], 16 18 % av patienterna), förbättrad histologisk bild (38 52 % av patienterna fick en minskning med ≥ 2 steg ("points") i Knodell Histologic Activity Index [HAI]) samt minskad fibrosutveckling (hos 3-17 % av patienterna) och progression till cirros.

Ytterligare 2 års lamivudinbehandling hos patienter som inte uppnådde HBeAg-serokonversion i den initiala kontrollerade 1-års studien, resulterade i fortsatt förbättring avseende förekomst av fibros. Hos 41/82 (50%) av patienterna med YMDD-muterat HBV hade leverinflammationen förbättrats och 40/56 (71%) av patienterna utan YMDD-muterat HBV hade förbättrats. Förbättring avseende förekomst av fibros hade skett hos 19/30 (63%) av patienterna utan YMDD-mutation och hos 22/44 (50%) av patienterna med mutationen. Fem procent (3/56) av patienterna utan YMDD-mutation och 13% (11/82) av patienterna med YMDD-mutation visade försämring av leverinflammationen jämfört med före behandling. Progression till cirros inträffade hos 4/68 (6%) av patienterna med YMDD-mutation, medan inga patienter utan mutationen utvecklade cirros.

I en förlängd behandlingsstudie med asiatiska patienter (NUCB3018) var frekvensen av HBeAg-serokonversion och

normalisering av ALAT vid slutet av den 5 åriga behandlingsperioden 48 % (28/58) respektive 47 % (15/32). HBeAg-serokonversionen ökade hos patienter med förhöjda ALAT-värden: 77 % (20/26) av patienterna, med ALAT >2x ULN före behandlingen, serokonverterade. Efter 5 år hade alla patienter HBV-DNA-nivåer som ej var detekterbara eller lägre än före behandlingen.

Ytterligare resultat från studien avseende YMDD-mutation status är summerade i tabell 2.

Tabell 2: Effektergebnat efter 5 år med avseende på YMDD-status (asiatisk studie) NUCB3018

	Patienter, % (antal)	
YMDD-muterat HBV-status	YMDD ¹	Non-YMDD ¹
HBeAg-serokonversion		
-Alla patienter	38 (15/40)	72 (13/18)
-Baseline ALAT ≤1xULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
-Baseline ALAT >2xULN	60 (9/15)	100 (11/11)
Ej mätbart HBV-DNA		
-Baseline ³	5 (2/40)	6 (1/18)
-Vecka 260 ⁴		
negativ	8 (2/25)	0
positiv<baseline	92 (23/25)	100 (4/4)

positive>baseline	0	0
ALAT-normalisering		
-Baseline		
normal	28 (11/40)	33 (6/18)
över normal	73 (29/40)	67 (12/18)
-Vecka 260		
normal	46 (13/28)	50 (2/4)
över normal<baseline	21 (6/28)	0
över normal>baseline	32 (9/28)	50 (2/4)

1. De patienter som anges som YMDD-mutant var de med $\geq 5\%$ YMDD-muterat HBV vid någon årlig uppföljning under 5-årsperioden. Patienter kategoriserade som non-YMDD-mutant var de med $>95\%$ av "wild-type" HBV vid alla årliga uppföljningar under den 5-åriga studieperioden.
2. Övre gräns för normalvärde
3. "Abbot Genostic solution hybridisation assay" (LLOD $<1,6$ pg/ml)
4. "Chiron Quantiplex assay" (LLOD 0,7 Meq/ml)

Jämförande data angående YMDD-status fanns också tillgängliga för histologisk utvärdering, men endast upp till tre år. Hos patienter med YMDD-muterat HBV hade 18/39 (46%) förbättringar i nekroinflammatorisk aktivitet och 9/39 (23%) hade försämring. Hos patienter som saknade mutationen hade 20/27 (74%) förbättringar i nekroinflammatorisk aktivitet och 2/27 (7%) hade försämring.

Efter HBeAg-serokonversion är serologiskt svar och klinisk remission som regel bestående efter att behandling med lamivudin avslutats. Återfall kan emellertid förekomma efter serokonversion. I en långtidsuppföljningsstudie med patienter som tidigare serokonverterat och slutat med lamivudin, förekom sent virologiskt återfall hos 39% av individerna. Efter HBeAg-serokonversion ska därför patienter regelbundet kontrolleras för att fastställa att serologiska och kliniska svar består. Hos patienter som inte har ett bestående serologiskt svar, bör man överväga behandling på nytt med antingen lamivudin eller alternativt antiviralt läkemedel, för att återfå klinisk kontroll av HBV.

Hos patienter som följts i upp till 16 veckor efter avbruten behandling, observerades ALAT-ökningar mer frekvent hos patienter som fått lamivudin än hos patienter som fått placebo. En jämförelse av ALAT-ökningen (efter behandling) mellan vecka 52 och 68 hos patienter som avbröt behandlingen med lamivudin i vecka 52 och patienter som i samma studie fått placebo under hela behandlingstiden visas i tabell 3. Andelen patienter som efter behandlingen hade ALAT-stegringar i samband med ökning av bilirubinvärden var låg och likartad hos patienter som fick antingen lamivudin eller placebo.

Tabell 3. ALAT-ökning efter behandling i 2 placebokontrollerade studier på vuxna

Värden utanför normalområdet	Patienter med ALAT-ökning/ Patienter med avvikelser*	
	Lamivudin	Placebo
ALAT ≥ 2 x utgångsvärdet	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)

ALAT ≥ 3 x utgångsvärdet#	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALAT ≥ 2 x utgångsvärdet och absolut ALAT >500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALAT ≥ 2 x utgångsvärdet och bilirubin >2 x ULN och ≥ 2 x utgångsvärdet	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

*Varje patient kan vara representerad i mer än en kategori.

#Jämförbart med "Grade 3" toxicitet enligt modifierade WHO kriterier.

ULN = Upper limit of normal

Erfarenhet från patienter med HBeAg-negativ CHB

Initiala data tyder på att effekten av lamivudin hos patienter med HBeAg-negativ CHB är likartad den hos patienter med HBeAg-positiv CHB. Efter ett års behandling hade 71% av patienterna HBV-DNA under testmetodens detektionsgräns, 67% ALAT-normalisering och 38% förbättrat HAI. När behandlingen med lamivudin avslutades, fick majoriteten av patienterna (70%) återfall av viral replikation. Det finns data från en förlängd behandlingsstudie på HBeAg-negativa patienter (NUCAB3017) behandlade med lamivudin. Efter två års behandling i denna studie normaliserades ALAT och HBV-DNA var under detektionsgränsen hos 30/69 (43%) respektive 32/68 (47%) av patienterna. Hos 18/49 (37%) av patienterna förbättrades nekroinflammatorisk grad. Hos patienter utan YMDD-muterat HBV visade 14/22 (64%) en

förbättring av nekroinflammatorisk grad och 1/22 (5%) av patienterna försämrades jämfört med före behandling. Hos 4/26 (15%) av patienterna med mutationen förbättrades nekroinflammatorisk grad och 8/26 (31%) av patienterna försämrades jämfört med före behandling. Ingen patient i någon av grupperna utvecklade cirros.

Frekvens för utveckling av YMDD-muterat HBV och påverkan på behandlingssvar

Monoterapi med lamivudin resulterar i en selektion av YMDD-muterat HBV hos ca 24% av patienterna efter ett års behandling och ökar till 69% efter 5 års behandling. Utveckling av YMDD-muterat HBV associeras med minskat behandlingssvar hos vissa patienter. Detta påvisades genom att HBV-DNA och ALAT ökar i förhållande till nivåer tidigare under behandlingen, utveckling av tecken och symtom på hepatit och/eller försämring av nekroinflammatoriska fynd i levern. Med tanke på risken för YMDD-muterat HBV är fortsatt monoterapi med lamivudin inte lämplig för patienter med detekterbart HBV-DNA i serum vid eller efter 24-veckors behandling (se avsnitt 4.4).

I en dubbel-blind studie med CHB-patienter med YMDD-muterat HBV och kompenserad leversjukdom (NUC20904), med reducerad virologisk och biokemisk respons på lamivudin (n=95), resulterade tillägg av adefovir dipivoxil 10 mg en gång dagligen, till den pågående 52-veckorsbehandlingen med 100 mg lamivudin, i en minskning av medianen av HBV-DNA på $4,6 \log_{10}$ kopior/ml jämfört med en ökning av median på $0,3 \log_{10}$ kopior/ml hos de patienter som fick lamivudin som monoterapi. ALAT normaliserades hos 31% (14/45) av patienterna som fick kombinerad terapi mot 6% (3/47) hos dem som fick enbart lamivudin. Viral suppression bibehölls

(uppföljningsstudie NUC20917) med kombinerad terapi under andra året av behandlingen till vecka 104 med resultatet att patienterna erhöll fortsatt förbättring i de virologiska och biokemiska svaren.

I en retrospektiv studie för att fastställa de faktorer som associeras med genombrott av HBV-DNA, behandlades 159 asiatiska HBeAg-positiva patienter med lamivudin och följdes upp under en median period av nästan 30 månader. De med HBV-DNA-nivåer över 200 kopior/ml efter 6 månaders (24 veckor) lamivudinbehandling hade en 60%-ig risk att utveckla YMDD-mutation jämfört med 8% av dem med HBV-DNA-nivåer under 200 kopior/ml vid 24 veckors lamivudinbehandling. Risken för att utveckla YMDD-mutation var 63% mot 13% med en brytpunkt på 1000 kopior/ml (NUCB3009 och NUCB3018).

Erfarenhet från patienter med sviktande leverfunktion

Placebo-kontrollerade studier på patienter med sviktande leverfunktion har betraktats som olämpliga och har därför inte utförts. I icke-kontrollerade studier där lamivudin givits före och under levertransplantation har effektiv suppression av HBV-DNA och normalisering av ALAT noterats. När behandlingen med lamivudin fortsatts efter transplantationen påvisades en minskad incidens av HBV-recidiv i det transplanterade organet, en ökad andel patienter med negativ HBsAg och en överlevnad efter 1 år på 76-100%.

Hos levertransplanterade patienter med kronisk hepatit B sågs som förväntat, på grund av den samtidiga immunsuppressionen, en

ökad frekvens av YMDD-muterat HBV (36 %-64 %) jämfört med hos immunkompetenta CHB-patienter (14 %-32 %) efter 52 veckors lamivudinbehandling.

Fyrtio patienter (HBeAg negativa eller HBeAg positiva) med antingen dekompenenserad leversjukdom eller återfall av HBV efter levertransplantation och YMDD-mutant inkluderades i en öppen delstudie till studie NUC20904. Tillägg av 10 mg adefovir dipivoxil en gång dagligen, till den pågående 52-veckorsbehandlingen med 100 mg lamivudin, resulterade i en minskning av medianen av HBV DNA på $4,6 \log_{10}$ kopior/ml. Förbättring av leverfunktionen sågs också efter ett års behandling. Denna grad av virushämning (uppföljningsstudie NUC20917) bibehölls med kombinerad terapi under andra året av behandlingen till vecka 104 och de flesta patienter fick förbättrade leverfunktionsmarkörer och fortsatta kliniska fördelar.

Erfarenhet från CHB-patienter med framskriden fibros eller cirros

I en placebokontrollerad studie med 651 patienter med kliniskt kompenserad kronisk hepatit B och histologiskt konstaterad fibros eller cirros, reducerade lamivudinbehandling (medianduration 32 månader) signifikant den totala sjukdomsprogressionen (34/436, 7,8% för lamivudin mot 38/215, 17,7% för placebo, $p=0.001$). Detta visades genom en signifikant reduktion av andelen patienter med förhöjda "Child-Pugh scores" (15/436, 3,4% mot 19/215, 8,8%, $p=0,023$) eller utveckling av hepatocellulära karcinom (17/436, 3,9% mot 16/215, 7,4%, $p=0,047$). Den totala sjukdomsprogressionen i lamivudingruppen var högre hos patienter med detekterbar YMDD-muterat HBV-DNA (23/209, 11%) jämfört med de utan detekterbar YMDD-muterat HBV (11/221, 5%). Emellertid var sjukdomsprogressionen hos YMDD-patienter i

lamivudingruppen lägre än sjukdomsprogressionen i placebogrupper (23/209, 11% mot 38/214, 18%).

HBeAg-serokonversion kunde konstateras hos 47% (118/252) av patienterna som behandlats med lamivudin och 93% (320/345) av patienterna som fick lamivudin blev HBV-DNA negativa (VERSANT [version 1], bDNA assay, LLOD<0,7 MEq/ml) under studiens gång.

Erfarenhet från barn och ungdomar

I en placebokontrollerad studie har 286 patienter i åldern 2-17 år med kompenserad CHB behandlats med lamivudin. Populationen bestod primärt av barn med måttligt aktiv hepatit B. En dos på 3 mg/kg en gång dagligen (upp till maximalt 100 mg dagligen) användes till barn i åldern 2-11 år och en dos på 100 mg en gång dagligen till ungdomar i åldern 12 år och äldre. Denna dosering behöver dokumenteras ytterligare. Skillnaden i värden för HBeAg-serokonversion (HBeAg- och HBV-DNA-förlust med detektion av HBeAb) mellan placebo och lamivudin var inte statistiskt signifikant hos denna population (efter 1 år 13 % [12/95] för placebo mot 22 % [42/191] för lamivudin; $p=0,057$). Incidensen av YMDD-variant av HBV var likartad den som observerats hos vuxna, varierande från 19 % i vecka 52 och upp till 45 % hos patienter som behandlats kontinuerligt i 24 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lamivudin absorberas väl från gastrointestinalkanalerna.

Biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intag av lamivudin är normalt 80-85 %. Efter peroralt intag är den genomsnittliga tiden (t_{max}) till maximal serumkoncentration (C_{max}) ca en timme. Vid

rekommenderad dosering dvs 100 mg en gång dagligen, är C_{\max} i storleksordningen 1,1-1,5 mikrog/ml och dalvärdena 0,015-0,020 mikrog/ml.

Intag av lamivudin tillsammans med föda gav upphov till en fördröjning av t_{\max} och ett lägre C_{\max} (upp till 47 % lägre). Den absorberade mängden lamivudin (baserat på AUC) påverkades dock inte, varför lamivudin kan intas med eller utan föda.

Distribution

Studier där lamivudin administrerats intravenöst, har visat att den genomsnittliga distributionsvolymen är 1,3 l/kg. Lamivudin har linjär farmakokinetik inom det terapeutiska dosintervallet och uppvisar låg plasmaproteinbindning till albumin.

Begränsade data visar att lamivudin passerar till centrala nervsystemet (CNS) och når cerebrospinalvätskan. Den genomsnittliga kvoten av koncentrationerna i likvor/serum 2-4 timmar efter peroralt intag var cirka 0,12.

Metabolism

Lamivudin utsöndras huvudsakligen renalt i oförändrad form. Sannolikheten för metaboliska läkemedelsinteraktioner med lamivudin är liten beroende på begränsad levermetabolism (5-10 %) och låg plasmaproteinbindning.

Eliminering

Total clearance av lamivudin är i genomsnitt ca 0,3 l/h/kg. Halveringstiden för lamivudin i eliminationsfasen är 5-7 timmar. Huvuddelen av lamivudin utsöndras oförändrad i urinen via glomerulär filtration och aktiv sekretion (organisk katjontransport). Renalt clearance svarar för ca 70 % av lamivudins elimination.

Speciella patientgrupper

Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att eliminationen av lamivudin påverkas av försämrad njurfunktion. Dosreduktion är nödvändig hos patienter med kreatinin-clearance < 50 ml/min (se avsnitt 4.2).

Lamivudins farmakokinetik påverkas inte av försämrad leverfunktion. Begränsade data från patienter som genomgår levertransplantation, visar att nedsatt leverfunktion inte signifikant påverkar lamivudins farmakokinetik om inte nedsatt njurfunktion föreligger samtidigt.

Data från äldre patienter pekar på att ett normalt åldrande med åtföljande nedgång i njurfunktionen, inte har någon kliniskt signifikant effekt på lamivudin-exponeringen om inte kreatinin-clearance är <50 ml/min (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur var administrering av lamivudin i höga doser inte förenat med någon betydande organtoxicitet. Vid de högsta dosnivåerna noterades tecken på smärre effekter på lever- och njurfunktionen och vissa fall med minskad levervikt. Minskat antal erythrocyter och neutrofila granulocyter har identifierats som de effekter som mest sannolikt har klinisk betydelse. Dessa effekter sågs i låg frekvens i kliniska studier.

Lamivudin var inte mutagent i bakterietester men visade, i likhet med många nukleosidanaloger, aktivitet i ett cytogenetisk test *in vitro* och i muslymfomtestet. Lamivudin var inte genotoxiskt *in vivo*

i doser som gav upp till 60-70 gånger högre plasmakoncentrationer än förväntade kliniska plasmanivåer. Eftersom den *in vitro* funna mutagena aktiviteten hos lamivudin inte bekräftades i *in vivo* försök, bedöms det inte föreligga någon risk för genotoxicitet för behandlade patienter.

Reproduktionsstudier på djur har inte visat på teratogenicitet eller effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet. Lamivudin orsakar tidig embryodöd hos dräktiga kaniner vid exponering i nivåer jämförbara med dem som uppnås hos människa, men inte hos råtta även vid mycket höga systemiska exponeringar.

Resultaten från karcinogenicitetsstudier på råttor och möss efter långtidsadministrering av lamivudin visade ingen karcinogenpotential.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid
Makrogol 400
Polysorbat 80
Syntetiska gula och röda järnoxider

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger som innehåller 28 eller 84 filmdragerade tabletter i tryckförpackning laminerad med polyvinylklorid.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/114/001

EU/1/99/114/002

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 29 juli 1999

Förnyat godkännande: 23 juni 2014

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-15

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.