

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEFFİX 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet:

Lamivudin.....100 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Karamel renkli, film kaplı, kapsül şeklinde, bikonveks ve bir yüzünde "GX CG5" baskısı bulunan tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Lamivudin, kronik hepatit B'li ve hepatit B virüs (HBV) replikasyonu kanıtı bulunan 2 yaş ve üzeri hastaların tedavisinde kullanılır.

ZEFFİX, aşağıda belirtilen durumlara sahip olan yetişkinlerdeki kronik Hepatit B tedavisinde endikedir:

- aktif viral replikasyonunun kanıtlanmış olduğu kompanse karaciğer rahatsızlığı, inatçı artış gösteren serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve aktif karaciğer enflamasyonu ve/veya fibrozisin histolojik bulguları.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ZEFFİX ile tedavi kronik hepatit B alanında uzman bir hekim tarafından, resmi önerilerle uyumlu olarak başlatılmalıdır.

Erişkinler ve 12 yaş ve üstü çocuklar:

Önerilen ZEFFİX dozu günde bir kez 100 mg'dır.

HBeAg ve/veya HBsAg serokonversiyonu olduğu zaman immun sistemi yeterli hastalarda ZEFFİX'in kesilmesi düşünülmelidir. Rekürren Hepatit B bulgularından anlaşılabileceği şekilde etkililikte bir düşüş olursa ZEFFİX kesilebilir. Eğer ZEFFİX kesilirse hastalar rekürren Hepatit bulguları açısından periyodik olarak izlenmelidir (Bkz. Özel kullanım

uyarıları ve önlemleri). ZEFFİX ile tedavinin kesilmesinden sonra uzun süreli serokonversiyonun devamı hakkındaki veriler sınırlıdır. ZEFFİX tedavisi sırasında hasta uyumu izlenmelidir.

Uygulama şekli:

ZEFFİX aç veya tok karına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Lamivudin serum konsantrasyonları (Eğri Altı Alan, EAA) orta ve şiddetli böbrek yetmezliğinde azalmış renal klerens nedeniyle artar. Kreatinin klerensi 50 ml/dak'dan az olan hastalarda doz azaltılmalıdır (Bkz. Tablo 1 ve Tablo 2). 100 mg altındaki Lamivudin dozları için Lamivudin oral solüsyon kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan çocuklar için aynı doz azaltma geçerlidir (Bkz. Tablo 2).

Tablo 1 Erişkinler ve 12 yaş üstü yetişkinler için doz

Kreatinin klerens ml/dak	Lamivudin oral solüsyon* ilk dozu	İdame dozu günde bir kez
30 - <50	20 ml (100mg)	10 ml (50mg)
15 - <30	20ml (100mg)	5 ml (25mg)
5 - <15	7 ml (35mg)	3 ml (15mg)
< 5	7 ml (35mg)	2 ml(10mg)

* ZEFFİX oral solüsyon 5mg/ml lamivudin içerir.

Tablo 2 2-11 yaş arası çocuklarda doz

Kreatinin klerens ml/dak	Lamivudin oral solüsyon* ilk dozu	İdame dozu günde bir kez
30 - <50	3 mg/kg	1.5 mg/kg
15 - <30	3 mg/kg	0.75 mg/kg
5 - <15	1 mg/kg	0.45 mg/kg
< 5	1 mg/kg	0.3 mg/kg

* ZEFFİX oral solüsyon 5mg/ml lamivudin içerir.

Aralıklı hemodiyaliz altındaki hastalardan elde edilen veriler (haftada 2-3 defa ≤ 4 saat diyaliz) hastanın kreatinin klerensini düzeltmek için yapılan ilk ZEFFİX doz azaltılmasının ardından diyalize giren hasta için daha fazla doz ayarlaması yapılmasının gerekmediğini göstermektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Son evre karaciğer hastalığı olan ve transplant bekleyenler dahil karaciğer yetmezliği olan hastalardan elde edilen veriler lamivudin farmakokinetiğinin karaciğer fonksiyon bozukluğundan önemli ölçüde etkilenmediğini göstermiştir. Bu verilere dayanarak, birlikte böbrek yetmezliği yoksa karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

2-11 yaş arasındaki çocuklar: Önerilen doz günde maksimum 100 mg olmak üzere günde bir kez 3 mg/kg'dır.

İki yaşın altındaki çocuklar: Bu yaş grubuna doz önerisinde bulunmak için yeterli bilgi yoktur.

Tablet kullanımının uygun olmadığı hastalarda ve çocuklarda kullanım için ZEFFIX oral solüsyon da bulunmaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda normal yaşlanma sürecine bağlı renal yetmezliğin, kreatinin klerensi 50 ml/dak'nın altına düşmedikçe, lamivudinin maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ZEFFIX kullanımı, lamivudine veya preparatın bileşiminde bulunan diğer maddelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lamivudin tedavisinin başlatılması, yalnızca dirence karşı daha yüksek bir genetik bariyeri olan alternatif bir antiviral ajanın kullanımı mümkün veya uygun olmadığında düşünülmelidir.

Hepatit alevlenmeleri

Tedavi sırasındaki alevlenmeler

Kronik hepatit B hastalığında spontan alevlenmeler oldukça yaygındır ve serum ALT düzeylerindeki geçici yükselmelerle karakterizedir. Antiviral tedavinin başlatılmasının ardından, kimi hastalarda serum HBV DNA düzeyleri düşerken serum ALT düzeyi yükselebilir. Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda, serum ALT düzeylerindeki bu yükselmelere serum bilirubin konsantrasyonunda yükselme veya hepatik dekompanseasyon bulguları genellikle eşlik etmez.

Uzayan tedavi sırasında, lamivudine karşı duyarlılıkta azalma gösteren HBV viral alt grupları (YMDD variant HBV) görülmüştür. Bazı hastalarda YMDD mutant HBV'nin gelişmesi hepatitin alevlenmesine neden olabilir. Bu durum, başlıca serum ALT düzeyinde yükselme ve HBV DNA'nın tekrar ortaya çıkmasıyla saptanır (bkz. Bölüm 4.2). YMDD mutant HBV'si olan hastalarda, tedavi kılavuzlarına göre tedavinin lamivudinle çapraz direnç görülmeyen alternatif bir ajanla değiştirilmesi veya lamivudinle çapraz direnç görülmeyen ikinci bir ajanın tedaviye eklenmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Tedavinin kesilmesinin ardından ortaya çıkan alevlenmeler

Hepatit B tedavisini bırakan hastalarda, genellikle serum ALT düzeyinde artış ve HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkmasıyla tespit edilen, akut hepatit alevlenmesi görülmüştür. Tedavinin ardından aktif tedavi olmaksızın takip yapılan kontrollü Faz III çalışmalarında tedavi sonrası ALT yükselmelerinin (başlangıç değerinin 3 katından fazla) insidansının, plasebo alanlarla (%8) karşılaştırıldığında, lamivudinle tedavi edilen hastalarda (%21) daha yüksek olduğu görülmüştür. Öte yandan, bilirubin yükselmesiyle ilişkili tedavi sonrası yükselmeleri olan hastaların oranı düşüktür ve her iki tedavi kolunda da benzerdir (bkz. Bölüm 5.1, Tablo 4). Lamivudinle tedavi edilen hastalarda, tedavi sonrası ALT yükselmelerinin çoğu tedaviden sonraki 8. ve 12. haftalar arasında ortaya çıkmıştır. Çoğu olay

kendi kendini sınırlayan özellikte olsa da bazı fatal durumlar da gözlenmiştir. Eğer ZEFFİX tedavisi sonlandırılırsa, hastalar klinik açıdan ve serum karaciğer fonksiyon testlerinin (ALT ve bilirubin seviyeleri) değerlendirilmesi yoluyla periyodik olarak en az 4 ay süre ile ve devamında klinik açıdan gerektikçe takip edilmelidir.

Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, serum lamivudin konsantrasyonları (Eğri Altı Alan; EAA) azalan renal klerense bağlı olarak artar ve bundan dolayı kreatinin klerensi <50 ml/dakika olan hastalarda doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Dekompanse sirozu olan hastalarda görülen alevlenmeler

Nakil alıcıları ve dekompanse sirozu olan hastalar daha büyük aktif viral replikasyon riski altındadır. Bu hastaların karaciğer fonksiyonlarının düşük olması nedeniyle, lamivudin tedavisine devam edilmediğinde hepatit reaktivasyonu veya tedavi sırasında etkililik kaybı ciddi ve hatta ölümcül dekompansezyona neden olabilir. Bu hastalarda hepatit B, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ve tedavi süresince antiviral yanıt ile ilgili klinik, virolojik ve serolojik parametreler en az ayda bir kez takip edilmelidir. Eğer herhangi bir sebeple tedavi sonlandırılıyorsa, bu takiplerin sonlandırılmasını takiben en az 6 ay süreyle devam ettirilmesi gerekir. İzlenecek laboratuvar parametreleri (asgari olarak) serum ALT, bilirubin, albumin, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin düzeyleri ve viral durumu (HBV antijeni/antikoru ve mümkün olduğunda serum HBV DNA konsantrasyonları) içermelidir. Tedavi sırasında veya sonrasında hepatik yetmezlik belirtileri gösteren hastaların uygun bir şekilde sık sık kontrol edilmeleri gerekir.

Tedavi sonrasında yineleyen hepatit belirtisi gösteren hastalarda, lamivudin tedavisinin yeniden başlatılmasının yararları üzerine yeterli veri bulunmamaktadır.

HIV ile koenfeksiyon

HIV ile koenfekte olan ve lamivudin veya lamivudin-zidovudin kombinasyonunu kullanan veya kullanmayı planlayan hastaların tedavisinde, HIV enfeksiyonu için belirlenen lamivudin dozu (genellikle diğer antiretroviral ajanlar ile birlikte günde iki kez 150 mg) devam ettirilmelidir. Aynı zamanda HIV ile enfekte olan ve antiretroviral tedaviye ihtiyaç duymayan hastalar, kronik hepatit B tedavisi için tek başına lamivudin kullanıldığında HIV mutasyonu riski taşımaktadır.

Hepatit B'nin bulaşması

ZEFFİX ile tedavi edilen gebe kadınlarda hepatit B virüsünün maternal-fötal geçişi hakkında sınırlı bilgi vardır. Yenidoğanlarda hepatit B virüsü aşılama uygulaması için önerilen standart prosedürler takip edilmelidir.

ZEFFİX tedavisinin, hepatit B virüsünün başkalarına bulaşma riskini azalttığı kanıtlanmamıştır. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve uygun önlemler almaları için uyarılmalıdır.

Mitokondriyal disfonksiyon

Nükleozit ve nükleotit analoglarının, *in vitro* ve *in vivo* koşullarda çeşitli derecelerde mitokondri hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Anne karnında veya postnatal dönemde nükleozit analoglarına maruz kalan bebeklerde mitokondriyal hasar bildirilmiştir. Bildirilen

başlıca istenmeyen olaylar şu şekildedir: Hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni), metabolik bozukluklar (hiperlipazemi) ve geç ortaya çıkan bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvulsiyon, anormal davranışlar). Nörolojik bozukluklar geçici veya kalıcı olabilir. Anne karnında nükleozit veya nükleotit analoglarına maruz kalan her çocuk klinik açıdan ve laboratuvar bulguları açısından takip edilmeli ve ilgili bulgu veya belirtileri olan olgular olası mitokondriyal disfonksiyon açısından tam olarak araştırılmalıdır.

Delta hepatit ya da hepatit C

Lamivudin, Delta hepatit veya hepatit C ile koenfekte olmuş hastalardaki etkililiği henüz belirlenmemiştir ve bu yüzden dikkatli kullanılması önerilmektedir.

İmmünoşpresif tedaviler

Lamivudin, HBeAg negatif (prekor mutant) hastalarda ve kanser kemoterapisi de dahil olmak üzere, eş zamanlı olarak immünoşpresifler ile tedavi edilen hastalarda kullanılmasına ilişkin veriler sınırlıdır. Lamivudin, bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Takip etme

ZEFFİX'le ilaç tedavisi sırasında hastalar düzenli olarak takip edilmelidir. Serum ALT ve HBV DNA düzeyleri 3 aylık aralıklarla takip edilmeli ve HBeAg pozitif hastalarda HBeAg her 6 ayda bir değerlendirilmelidir.

HBeAg pozitif veya negatif hastalarda, YMDD (tirozin-metiyoninaspartat-aspartat) mutant HBV'nin gelişmesi lamivudine karşı terapötik yanıtta azalmaya yol açabilir ve bu durum HBV DNA ve ALT düzeylerinde önceki tedavi düzeylerinden artış ile gösterilir. Lamivudin monoterapisi gören hastalarda direnç riskini azaltmak için, tedavinin 24. haftasında veya sonrasında serum HBV DNA düzeyi saptanabilir olarak devam ediyorsa, lamivudine karşı çapraz direnci olmayan alternatif bir ajana geçiş veya böyle bir ajanın eklenmesi düşünülmelidir.

Laktik asidoz ve steatoz ile ilişkili şiddetli hepatomegali

Ölümcül vakalar dahil olmak üzere, ZEFFİX dahil nükelozit analoglarının kullanımı ile birlikte laktik asidoz ve steatoz ile ilişkili şiddetli hepatomegali bildirilmiştir. Bu vakaların büyük bir çoğunluğu kadınlarda görülmüştür. Antiretroviral nükleozit analogları ile tedavi edilen hastalarda laktik asidoz ve steatoz ile ilişkili şiddetli hepatomegalinin ortaya çıkması için kadın cinsiyeti ve obezite risk faktörleri olabilir. Bu vakaların çoğu HIV enfeksiyonunun tedavisi için nükleozit analogları kullanan hastalarda tanımlanmıştır, ancak hepatit B için lamivudin kullanan hastalarda da laktik asidoz vakaları bildirilmiştir. ZEFFİX tedavisi, laktik asidozu düşündüren veya belirgin transaminaz yükselmeleri olmadığında dahi hepatomegali ve steatozu içeren kesin hepatoksisiteye ait klinik veya laboratuvar bulguları görülen hastalarda durdurulmalıdır.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı

ZEFFİX, lamivudin veya emtrisitabin içeren diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Lamivudinin, kladribin ile kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinler üzerinde yürütülmüştür.

Değişmemiş ilacın hemen hemen tamamının renal eliminasyonu, sınırlı metabolizma ve plazma protein bağlanmasından dolayı metabolik etkileşim olasılığı düşüktür.

Lamivudin, esas olarak aktif organik katyonik sekresyon ile elimine edilir. Trimetoprim gibi, özellikle başlıca eliminasyon şekli organik katyonik transport sistemi aracılığıyla aktif renal sekresyon olan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında, ilaç etkileşimi olasılığı düşünülmelidir. Diğer ilaçların (örneğin; ranitidin, simetidin) yalnızca bir kısmı bu mekanizma ile elimine edilir ve bu ilaçlar lamivudin ile etkileşim göstermemiştir.

Esas olarak aktif organik anyonik yolakla veya glomerüler filtrasyonla atılan ilaçların lamivudin ile klinik olarak önemli bir etkileşimi olması beklenmez.

Zidovudin

Lamivudin ile birlikte kullanıldığında, zidovudin için C_{maks} 'ta orta derecede bir artış (%28) görülmüştür. Bununla beraber, genel maruz kalma seviyesi (EAA) belirgin derecede değişmemiştir. Zidovudinin, lamivudin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Alfa-interferon

Lamivudin, alfa-interferon ile birlikte kullanıldığında, iki ilaç arasında farmakokinetik bir ilaç etkileşmesi görülmez. Yaygın olarak kullanılan immunosupresan ilaçlarla (örneğin, siklosporin A) ZEFFİX birlikte kullanıldığında, hastalarda klinik olarak önemli bir advers etkileşim bildirilmemiştir. Bunun için özellikle etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Emtrisitabin

ZEFFİX, benzerlikleri sebebiyle, emtrisitabin gibi diğer sitidin analogları ile birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca ZEFFİX, lamivudin içeren diğer tıbbi ürünlerle de birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Kladribin

Klinik ortamda kombinasyon halinde kullanıldığında, *in vitro* koşullarda lamivudin, kladribinin hücre içi fosforilasyonunu inhibe ederek kladribin etkililiğinin kaybolmasına neden olur. Bazı klinik bulgular da lamivudin ile kladribin arasında olası bir etkileşimi desteklemektedir. Dolayısıyla, lamivudin ve kladribinin eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Sorbitol

Erişkinlerde, sorbitol çözeltisiyle (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) tek doz 300 mg (günlük erişkin HIV dozu) lamivudin oral çözeltisi birlikte uygulandığında, lamivudin maruziyetinde (EAA_{∞}) %14, %32 ve %36 ve lamivudinin C_{maks} değerinde %28, %52 ve %55 oranlarında doza bağlı düşüş görülmüştür. Mümkünse, lamivudinin sorbitol veya diğer ozmotik polialkol veya monosakkarit alkol içeren ilaçlarla kronik birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (örneğin; ksilitol, mannitol, laktitol, maltitol). Kronik birlikte kullanımdan kaçınmak mümkün değilse, HBV viral yükü izlemesinin sıklaştırılması düşünülmelidir.

Trimetoprim/Sülfametaksazol

TMP 160 mg/SMX 800 mg uygulaması lamivudin maruziyetini yaklaşık %40 oranında artırmıştır. Lamivudinin trimetoprim veya sülfametaksazol farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır. Buna karşın, hastada böbrek yetmezliği yoksa, lamivudin için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların ZEFFIX kullanımı sırasında uygun korunma yöntemleri kullanarak korunması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ZEFFIX, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Lamivudin ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar tavşanlarda erken embriyonik dönem ölümlerde artış göstermiş, ancak aynı bulgu sıçanlarda görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda, lamivudinin plasenta ile aktarımı olduğu gösterilmiştir.

Gebe kadınlarda, ilk trimesterden 1000'den fazla ve ikinci ve üçüncü trimesterden 1000'den fazla yakın maruziyete ilişkin sonuç raporlayan Antiretroviral Gebelik Kayıt programından elde edilen veriler, hamileler üzerinde malformatif ve feto/neonatal etki göstermemiştir. Bu hastaların %1'inden azı HBV tedavisi görürken, çoğunluğu diğer ilaçlarla birlikte daha yüksek dozlarda HIV tedavisi görmüştür. ZEFFIX, klinik olarak gerektiği durumlarda, gebelik döneminde kullanılabilir.

Lamivudin ile tedavi edilirken gebe kalan hastalarda lamivudin tedavisi kesilirken rekürren hepatit riski gözönünde bulundurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

HIV nedeniyle tedavi edilen 200'den fazla anne/bebek çiftine dayanarak, HIV tedavisi gören annelerin emzirilen bebeklerinde lamivudinin serum konsantrasyonlarının oldukça düşük olduğu (annedeki serum konsantrasyonunun %4'ünden az) ve giderek azalarak emzirilen bebekler 24 haftalık olduğunda tespit edilemez düzeylere düştüğü görülmüştür. Emzirilen bebek tarafından alınan toplam lamivudin miktarı çok düşüktür ve dolayısıyla suboptimal antiviral etki gösterecek maruziyetle sonuçlanır. Bebek doğumda hepatit B'den uygun şekilde korunduysa, maternal hepatit B emzirme için bir kontrendikasyon değildir ve insan sütündeki

düşük konsantrasyondaki lamivudinin emzirilen bebeklerde istenmeyen olaylara sebep olduğuna dair kanıt yoktur. Bu nedenle, emzirmenin bebek için faydası ve tedavinin anne için faydası değerlendirilerek, hepatit B virüsü için lamivudinle tedavi edilen annelerin emzirmesi düşünülebilir. Uygun profilaksiye rağmen anneden HBV geçişi olan durumlarda, bebekte lamivudine dirençli mutantların ortaya çıkması riskini azaltmak amacıyla, emzirmeye son verilmesi düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarında, kadın ve erkek fertilitesi üzerine herhangi bir etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Mitokondriyal disfonksiyon

Nükleozit ve nükleotit analoglarının, *in vitro* ve *in vivo* koşullarda çeşitli derecelerde mitokondri hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Anne karnında ve/veya post natal olarak nükleozit analoglarına maruz kalan bebeklerde mitokondriyal disfonksiyon bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, lamivudin ile tedavi sırasında halsizlik ve yorgunluk bildirildiği konusunda bilgilendirilmelidir. Hastanın araç veya makine kullanma durumu üzerinde karar verirken, hastanın klinik durumu ve lamivudinin yan etki profili göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Advers olay ve laboratuvar anormallikleri (yükselmiş ALT ve CPK hariç olmak üzere) görülme sıklığı lamivudin ile tedavi edilen hastalar ve plasebo uygulanan hastalarda benzerdir. En yaygın bildirilen advers olaylar şu şekildedir: Kırıklık ve bitkinlik, solunum yolu enfeksiyonları, boğaz ve tonsiller ile ilgili rahatsızlıklar, baş ağrısı, karında rahatsızlık ve ağrı, bulantı, kusma ve diyare.

Advers reaksiyonların özeti

Advers reaksiyonlar sistemik organ sınıfı ve frekansına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık kategorileri, en azından lamivudin ile bağlantısı olduğu düşünülen advers reaksiyonlar için belirlenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekildedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sıklık sınıflandırması temel olarak, 100 mg lamivudin kullanan kronik hepatit B hastası toplamda 1171 hastayı kapsayan klinik çalışmalardan elde edilen deneyime dayanmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Laktik asidoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjiyoödem

Hepato-bilier hastalıkları

Çok yaygın: ALT düzeyinin yükselmesi (bkz. Bölüm 4.4)

Lamivudin tedavisi esnasında ve lamivudin tedavisinin kesilmesini takiben, öncelikle serum ALT düzeyindeki yükselmelerle tespit edilen hepatit alevlenmeleri bildirilmiştir. Çoğu olgu kendi kendisini sınırlayan özellik göstermiştir. Öte yandan, fatalite çok seyrek olarak gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Kas-iskelet hastalıkları , bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji ve kramplar dahil kas hastalıkları*, artmış CPK

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

*Faz III çalışmalarında, lamivudin tedavi grubundaki gözlem sıklığı plasebo grubunda gözlenenden daha fazla olmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

2 ila 17 yaşındaki çocuklara ilişkin sınırlı verilere göre, yetişkinlerde görülenlerle karşılaştırıldığında yeni bir güvenlik vakası tanımlanmamıştır. HBV için lamivudin tedavisinin sonlandırılmasının ardından bazı kişilerde tedavi sonrası transaminaz yükselmeleri görülmüştür.

Diğer özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

HIV enfeksiyonu olan hastalarda, pankreatit ve periferik nöropati (veya parestezi) vakaları bildirilmiştir. Kronik hepatit B hastalarında, bu olayların görülme sıklığı, lamivudin ile tedavi edilenler ve plasebo uygulananlar arasında bir farklılık göstermemiştir.

HIV enfeksiyonu olan hastalarda kombinasyon nükleozit analogu tedavisi kullanımı ile genellikle şiddetli hepatomegali ve hepatik steatoz ile ilişkili laktik asidoz vakaları bildirilmiştir. Dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hepatit B hastalarında bu advers olaylar nadiren bildirilmiştir, ancak bu olayların lamivudin tedavisi ile bağlantılı olduğuna ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Lamivudinin akut doz aşımını takiben, advers reaksiyon olarak listelenenlerin dışında, özel belirti veya bulgu saptanmamıştır.

Eğer aşırı doz oluşursa hasta izlenmeli ve gerekirse standart destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Lamivudin diyalize edilebildiğinden, aşırı doz tedavisinde devamlı hemodiyaliz kullanılabilir, ancak bu konuda bir çalışma yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antiinfektifler, direkt etkili antiviraller, nükleozit ve nükleotit ters transkriptaz inhibitörleri
ATC kodu: JO5AF05

Etki mekanizması

Lamivudin, test edilmiş tüm hücre dizilerinde ve deneysel olarak enfekte edilmiş hayvanlarda hepatit B virüsüne karşı test edilmiş antiviral bir ajandır.

Lamivudin, enfekte olan ve olmayan hücrelerde ana bileşiğin aktif formu olan trifosfat (TF) türevine metabolize olur. Trifosfatın hücre içi yarılanma ömrü hepatositlerde *in vitro* 17-19 saattir. Lamivudin TF, HBV viral polimeraz için bir substrat olarak etki gösterir.

Lamivudin TF'nin zincire girmesi ve bunu takiben zincir sonlanması ile viral DNA oluşumu engellenir.

Lamivudin TF, normal hücresel deoksinekleotit metabolizması ile etkileşmez; sadece memeli DNA polimeraz alfa ve betanın zayıf bir inhibitörüdür. Ayrıca, lamivudin TF, memeli hücresi DNA içeriğine çok az etkilidir.

Lamivudin, mitokondriyal yapı ve DNA içerik ve fonksiyonu üzerine potansiyel ilaç etkilerini ölçen testlerde kabul edilebilir bir toksik etki göstermemiştir. Lamivudin, mitokondriyal DNA içeriğini azaltmada son derece düşük potansiyele sahiptir; mitokondriyal DNA'ya devamlı inkorpore olmaz ve mitokondriyal DNA polimeraz gamma üzerinde bir inhibitör etkisi yoktur.

Klinik deneyim

HBeAg pozitif kronik hepatit B ve kompanse karaciğer hastalığı olan hastalardaki deneyim
Kontrollü çalışmalarda, 1 yıllık lamivudin tedavisi HBV DNA replikasyonunu baskılamış (hastaların %34-57'sinde test tayin sınırlarının altında olmuştur. Abbott Genostics solüsyon hibridizasyon testi, LLOD <1,6 pq/ml), ALT seviyesini düzeltmiş (hastaların %40-72'sinde), HBeAg serokonversiyonunu indüklemiş (konvansiyonel test ile HBeAg kaybı ve HBV DNA kaybı ile HBeAg tespiti, hastaların %16-18'si), histolojiyi iyileştirmiş (hastaların %38-52'sinin Knodell Histolojik Aktivite İndeksi'nde (HAI) ≥ 2 puan azalma görülmüştür) ve fibrozis progresyonu (hastaların %3-17'sinde) ile siroza progresyonu azaltmıştır.

Başlangıçtaki 1 yıllık kontrollü çalışmalarda HBeAg serokonversiyonu meydana gelmeyen hastalarda lamivudin tedavisinin iki yıl uzatılması, köprü fibrozisinde ek iyileşme ile

sonuçlanmıştır. YMDD mutant HBV olan hastalarının %50'sinde (41/82) ve YMDD mutant HBV olmayan hastaların %71'inde (40/56) karaciğer enflamasyonunda iyileşme görülmüştür. YMDD mutant olmayan hastaların %63'ünde (19/30) ve YMDD mutant olan hastaların %50'sinde (22/44) köprü fibroziste iyileşme olmuştur. YMDD mutant olmayan hastaların %5'inde (3/56) ve YMDD mutant olan hastaların %13'ünde (11/82), tedavi öncesine kıyasla, karaciğer enflamasyonunda kötüleşme gerçekleşmiştir. YMDD mutant olan hastaların %6'sında (4/68) siroza progresyon görülürken mutant olmayan hastalarda siroza progresyon olmamıştır.

Asyalı hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir uzatılmış tedavi çalışmasında (NUCB3018), 5 yıllık tedavi süresi sonunda HBeAg serokonversiyon ve ALT normalizasyon oranları sırasıyla %48 (28/58) ve %47 (15/32) olmuştur. ALT seviyeleri yükselmiş hastalarda HBeAg serokonversiyonu da artmıştır. Tedavi öncesindeki ALT seviyesi >2 x ULN olan hastaların %77'si (20/26) serokonversiyon göstermiştir. 5 yılın sonunda, hastaların tümünde tespit edilemeyen veya tedavi öncesine kıyasla daha düşük olan HBV DNA seviyeleri görülmüştür.

Çalışma sonuçları ile ilgili ek veriler, YMDD mutant durumuna göre Tablo 2'de belirtilmektedir.

Tablo 3: YMDD durumuna göre 5 yıllık etkililik sonuçları (NUCB3018)

	Hasta oranları, % (sayı)	
YMDD mutant HBV durumu	YMDD¹ olan	YMDD olmayan¹
<u>HBeAg serokonversiyonu</u>		
- Tüm hastalar	38 (15/40)	72 (13/18)
- Başlangıç ALT seviyesi ≤1 x ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Başlangıç ALT seviyesi >2 x ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Tespit edilemeyen HBV DNA</u>		
- Başlangıç ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- 260. hafta ⁴		
negatif	8 (2/25)	0
pozitif < başlangıç	92 (23/25)	100 (4/4)
pozitif > başlangıç	0	0
<u>ALT normalizasyonu</u>		
- Başlangıç		
normal	28 (11/40)	33 (6/18)
normalin üzerinde	73 (29/40)	67 (12/18)
- 260. hafta		
normal	46 (13/28)	50 (2/4)
normalin üzerinde < başlangıç	21 (6/28)	0
normalin üzerinde > başlangıç	32 (9/28)	50 (2/4)

¹5 yıllık tedavi sırasında herhangi bir yıllık zamanda ≥%5 YMDD mutant HBV'si olan hastalar YMDD mutant olarak tanımlanmıştır. 5 yıllık tedavi sırasında tüm yıllık zamanda >%95 doğal HBV'si olan hastalar YMDD mutant olmayan olarak tanımlanmıştır.

²Normalin üst sınırı

³Abbott Genostics solüsyon hibridizasyon testi (LLOD <1,6 pg/ml)

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

Histolojik değerlendirme için, YMDD durumuna bağlı karşılaştırmalı veriler de mevcuttur, ancak bu veriler üç yıl ile sınırlıdır. YMDD mutant HBV bulunan hastaların %46'sında (18/39) nekroenflamatuvar aktivitede iyileşme, %23'ünde (9/39) ise kötüleşme görülmüştür. Mutant bulunmayan hastaların %74'ünde (20/27) nekroenflamatuvar aktivitede iyileşme, %7'sinde (2/27) ise kötüleşme ortaya çıkmıştır.

HBeAg serokonversiyonunun ardından, lamivudin tedavisi sonlandırıldıktan sonra serolojik yanıt ve klinik remisyon genellikle uzun süreli olmuştur. Buna karşın, serokonversiyonun ardından relaps meydana gelebilir. Daha önce serokonversiyon görülen ve lamivudin tedavisini sonlandırmış hastalarla yapılan uzun süreli bir takip çalışmasında, katılımcıların %39'unda geç virolojik relaps meydana gelmiştir. Bu nedenle, HBeAg serokonversiyonunun ardından hastalar serolojik ve klinik yanıtların devam edip etmediğini belirlemek amacıyla periyodik olarak takip edilmelidir. Sürekli bir serolojik yanıtın devam etmediği hastalarda, klinik HBV kontrolünü yeniden sağlamak amacıyla, lamivudin ya da alternatif bir antiviral ajan ile tedavinin tekrarı düşünülmelidir.

Birinci yılda tedavinin sonlandırılmasının ardından 16 haftaya kadar takip edilen hastalarda, plasebo almış olanlarla karşılaştırıldığında, lamivudin kullanan hastalarda daha sık olarak tedavi sonrası ALT yükselmeleri gözlenmiştir. Lamivudin tedavisini 52. haftada sonlandıran hastalarda ve aynı çalışmada tedavi süresi boyunca plasebo almış olan hastalarda, 52 ve 68. haftalar arasındaki tedavi sonrası ALT yükselmelerinin bir karşılaştırması Tablo 4'te gösterilmektedir. Bilirubin düzeylerinde bir artışla ilişkili olarak tedavi sonrasında ALT yükselmeleri bulunan hastaların oranı, lamivudin ya da plasebo alan hastalar arasında düşük ve benzer bulunmuştur.

Tablo 4: Erişkinlerde 2 plasebo kontrollü çalışmada tedavi sonrası ALT yükselmeleri

Anormal Değer	ALT yükselmesi bulunan hastalar/ Gözlem yapılan hastalar*	
	Lamivudin	Plasebo
ALT ≥ 2 x başlangıç değeri	37/137 (%27)	22/116 (%19)
ALT ≥ 2 x başlangıç değeri [†]	29/137 (%21)	9/116 (%8)
ALT ≥ 2 x başlangıç değeri ve mutlak ALT >500 IU/l	21/137 (%15)	8/116 (%7)
ALT ≥ 2 x başlangıç değeri ve bilirubin >2 x ULN ve ≥ 2 x başlangıç değeri	1/137 (%0,7)	1/116 (%0,9)

*Her bir hasta bir ya da daha fazla kategoride temsil edilebilir.

[†]Modifiye DSÖ kriterlerine göre bir 3. Derece toksisite ile karşılaştırılabilir.

ULN = Normalin üst sınırı

HBeAg negatif kronik hepatit B olan hastalardaki deneyim

İlk veriler; lamivudin HBeAg negatif kronik hepatit B olan hastalardaki etkililiğinin, HBeAg pozitif kronik hepatit B olan hastalardaki ile benzer olduğunu, tedavinin birinci yılından sonra hastaların %71'inde HBV DNA'nın tayinin saptama sınırının altında baskılandığını, %67'sinde ALT'nin normale döndüğünü ve %38'inde HAI'da iyileşme olduğunu göstermiştir. Lamivudin tedavisi sonlandırıldığında hastaların çoğunda (%70) viral replikasyon geri gelmiştir. Lamivudin ile tedavi edilmiş HBeAg negatif hastalarla yapılan bir uzatılmış tedavi çalışmasıyla (NUCAB3017) ilgili veriler mevcuttur. Bu çalışmada iki yıl

tedaviden sonra sırasıyla 30/69 (%43) ve 32/68 (%47) hastada ALT normalizasyonu ve saptanamayan HBV DNA ortaya çıkmış ve 18/49 (%37) hastada ise nekroenflamatuar skor iyileşme göstermiştir. Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında, YMDD mutant HBV'si olmayan hastaların %64'ü (14/22) nekroenflamatuar skorda iyileşme gösterirken %5'i ise (1/22) kötüleşmiştir. Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında, mutant bulunan hastaların %15'i (4/26) nekroenflamatuar skorda iyileşme göstermiş, %31'i ise (8/26) kötüleşmiştir. Her iki grupta da siroza progresyon görülmemiştir.

YMDD mutant HBV'nin ortaya çıkış sıklığı ve tedavi yanıtı üzerindeki etkisi

Lamivudin monoterapisi, tedavinin birinci yılından sonra hastaların yaklaşık %24'ünde YMDD mutant HBV seleksiyonu ile sonuçlanmakta ve beşinci yılın ardından da bu oran %69'a yükselmektedir. YMDD mutant HBV gelişimi, daha önceki tedavi sırasındaki düzeylere göre HBV DNA düzeylerinin artması ve ALT yükselmeleri, hepatit hastalığının işaret ve semptomlarının ilerlemesi ve/veya hepatik nekroenflamatuar bulguların kötüleşmesiyle kanıtlandığı üzere, bazı hastalarda azalmış tedavi yanıtı ile ilişkilidir. YMDD mutant HBV riski dikkate alındığında, lamivudin tedavisinin idamesi, tedavinin 24. haftasında veya sonrasında tespit edilebilen serum HBV DNA bulunan hastalarda uygun değildir (bkz. Bölüm 4.4).

YMDD mutant HBV'si ve kompanse karaciğer hastalığı bulunan, lamivudine karşı virolojik ve biyokimyasal yanıtı azalmış kronik hepatit B hastalarıyla (n=95) yapılan bir çift kör çalışmada (NUC20904), devam etmekte olan lamivudin 100 mg tedavisine 52 hafta süreyle günde bir kez dipivoksil 10 mg eklenmesi, lamivudin monoterapisi kullanan hastaların HBV DNA düzeylerindeki 0,3 log₁₀ kopya/ml medyan artış ile karşılaştırıldığında, HBV DNA düzeylerinde 4,6 log₁₀ kopya/ml medyan azalma ile sonuçlanmıştır. Kombine tedavi gören hastaların %31'inde (14/45) ALT düzeyleri normalleşirken, bu oran sadece lamivudin kullananlarda %6 (3/47) olmuştur. Virolojik ve biyokimyasal yanıtlardaki iyileşmelerin devam ettiği hastalarda, kombine tedavi ile tedavinin ikinci yılında 104. haftaya kadar viral baskılanma korunmuştur (NUC20917 takip çalışması).

HBV DNA değişimi ile ilişkili faktörleri belirlemek için yapılan geriye dönük bir çalışmada, 159 Asyalı HBeAg pozitif hasta lamivudin ile tedavi edilmiş ve yaklaşık 30 aylık bir medyan periyot boyunca takip edilmiştir. Lamivudin tedavisinin 6. ayında (24 hafta) HBV DNA düzeyleri 200 kopya/ml'den fazla olanlarda YMDD mutantı gelişme olasılığı %60 olurken bu oran, lamivudin tedavisinin 24. haftasında HBV DNA düzeyleri 200 kopya/ml'den az olanlarda %8 olmuştur. YMDD mutantı gelişme riski 1000 kopya/ml kesme noktasında %13'e karşı %63 olmuştur (NUCB3009 ve NUCB3018).

Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalardaki deneyim

Plasebo kontrollü çalışmalar dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalarda uygun bulunmamış ve yapılmamıştır. Lamivudinin transplantasyondan önce ve transplantasyon sırasında kullanıldığı kontrollü olmayan çalışmalarda, etkili HBV DNA baskılanması ve ALT normalizasyonu görülmüştür. Transplantasyondan sonra lamivudin tedavisine devam edildiğinde, greftin HBV ile yeniden enfeksiyonu azalmış, HBsAg kaybı artmış ve bir yıllık sağ kalım oranı %76-100 olmuştur.

Eş zamanlı bağışıklık baskılanmasından beklendiği üzere, 52 haftalık tedaviden sonra YMDD mutantının ortaya çıkış oranı, bağışıklığı yeterli kronik hepatit B hastalarına (%14 - %32) kıyasla, karaciğer transplantı popülasyonunda (%36 - %64) daha yüksek olmuştur.

Karaciğer transplantasyonunun ardından dekompanse karaciğer hastalığı ya da tekrarlayan HBV ve YMDD mutanları olan kırk hasta (HBeAg negatif ya da HBeAg pozitif), NUC20904 çalışmasının açık etiketli bir grubuna kaydedilmiştir. Devam etmekte olan lamivudin 100 mg'a 52 hafta süreyle günde bir kez dipivoksil 10 mg eklenmesi, HBV DNA'da 4,6 log₁₀ kopya/ml'lik bir medyan azalma ile sonuçlanmıştır. Tedavinin birinci yılının sonunda karaciğer fonksiyonunda iyileşme de görülmüştür. Bu viral baskılama derecesi, kombine tedavi ile tedavinin ikinci yılında da 104. haftaya kadar korunmuş (NUC20917 takip çalışması), çoğu hastada karaciğer fonksiyonu belirteçleri düzelmiş ve klinik yarar devam etmiştir.

İlerlemiş fibrozis ya da sirozu olan kronik hepatit B hastalarındaki deneyim

Klinik olarak kompanse kronik hepatit B ve histolojik olarak doğrulanmış fibrozis ya da siroz bulunan 651 hastada yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, lamivudin tedavisi (medyan süre 32 ay), genel hastalık progresyonu hızını anlamlı biçimde azaltmış (lamivudin için 34/436, %7,8 ve plasebo için 38/215, %17,7, p=0.001), bu durum yüksek Child-Pugh skorlarına sahip (15/436, %3,4 karşısında 19/215, %8,8, p=0,023) ya da hepatosellüler karsinoma gelişen hastaların oranındaki (17/436, %3,9 karşısında 16/215, %7,4, p=0,047) anlamlı düşüşlerle belirlenmiştir. Lamivudin grubunda genel hastalık progresyon oranı, saptanabilir YMDD mutant HBV bulunmayan hastalara (11/221, %5) kıyasla, YMDD mutant HBV bulunan hastalarda (23/209, %11) daha yüksek olmuştur. Bununla birlikte, lamivudin grubundaki YMDD katılımcılarında, plasebo grubuna kıyasla, hastalık progresyonu daha az olmuştur (sırasıyla 23/209, %11 ve 38/214, %18). Doğrulanmış HBeAg serokonversiyonu, lamivudin ile tedavi edilmiş katılımcıların %47'sinde (118/252) oluşmuş, %93'ü (320/345) çalışma sırasında HBV DNA negatif hale gelmiştir (VERSANT [versiyon 1], bDNA tayini, LLOD < 0,7 MEq/ml).

Çocuklardaki ve adolesanlardaki deneyim

Yaşları 2 ila 17 olan 286 hasta ile yapılan bir plasebo kontrollü çalışmada, kompanse kronik hepatit B hastalığı bulunan çocuk ve adolesanlara lamivudin uygulanmıştır. Bu popülasyon öncelikle minimal hepatit B bulunan çocuklardan meydana gelmiştir. 2 ila 11 yaşındaki çocuklarda günde bir kez 3 mg/kg'lık bir doz (günde maksimum 100 mg) ve 12 yaş ve üzeri adolesanlarda günde bir kez 100 mg'lık bir doz kullanılmıştır. Bu dozun daha sonra doğrulanması gerekir. Plasebo ve lamivudin arasındaki HBeAg serokonversiyonu oranlarındaki fark (HBeAg ve HBeAb saptaması ile birlikte HBV DNA kaybı) bu popülasyonda istatistiksel açıdan anlamlı olmamıştır (bir yıl sonraki oranlar plasebo için %13 (12/95), lamivudin için %22 (42/191) olmuştur. p=0,057). YMDD mutant HBV insidansı erişkinlerde görülen ile benzer olmuş, 52. haftadaki %19'dan 24 ay boyunca sürekli olarak tedavi edilen hastalarda %45'e kadar ulaşmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Lamivudin, gastrointestinal kanaldan iyi emilir ve erişkinlerde oral lamivudin biyoyararlanımı normal olarak %80-85'tir. Oral uygulamayı takiben, doruk plazma düzeylerine (C_{maks}) ortalama ulaşma süresi (t_{maks}) yaklaşık 1 saattir. Terapötik doz (günde bir kez 100 mg) düzeylerinde verildiğinde, C_{maks} 1,1-1,5 mikrogram/ml ve çukur düzeyleri 0,015-0,020 mikrogram/ml'dir.

Lamivudinin yiyeceklerle birlikte kullanılması, t_{maks} değerinde gecikmeye ve C_{maks} değerinde düşmeye neden olur (%47'ye kadar azalma). Buna karşın, (EAA'ya dayanan) absorbe edilen lamivudin miktarı etkilenmediğinden, ZEFFIX yiyeceklerle veya yiyeceksiz verilebilir.

Dağılım:

İntravenöz çalışmalar, ortalama dağılım hacminin 1,3 l/kg olduğunu göstermiştir. Lamivudin, terapötik doz dağılımı boyunca lineer farmakokinetik gösterir ve albumin için plazma protein bağlanması düşüktür. Sınırlı sayıdaki veri, lamivudinin merkezi sinir sistemine penetre olduğunu ve beyin omurilik sıvısına (BOS) ulaştığını göstermiştir. Ortalama lamivudin BOS/serum konsantrasyon oranı, oral uygulamayı takiben 2-4 saat sonra yaklaşık 0,12'dir.

Biyotransformasyon:

Lamivudin değişmeden, özellikle renal yoldan atılır. Hepatik metabolizma dağılımının az oluşu (%5-10) ve düşük plazma proteini bağlanmasından dolayı metabolik ilaç etkileşimleri beklenmez.

Eliminasyon:

Lamivudinin ortalama lamivudin sistemik klerensi yaklaşık 0,3 l/saat/kg'dır. Gözlenen eliminasyon yarılanma ömrü 18 ila 19 saattir. Lamivudinin büyük kısmı glomerüler filtrasyon ve aktif sekresyon (organik katyonik transport sistemi) ile değişmeden idrarla atılır. Lamivudin eliminasyonunun yaklaşık %70'i renal klerens ile gerçekleşir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda lamivudin farmakokinetiği genelde yetişkinlerinkine benzerdir. Buna karşın, çocuklarda vücut ağırlığına göre normalize edilmiş oral klerens değerleri daha yüksektir ve bu durum çocuklarda, yetişkinlerdekine kıyasla, daha düşük EAA'ya neden olur. Yaşa bağlı en yüksek oral klerens değeri 2 yaşında görülmüştür ve 2 yaşından 12 yaşına doğru düşmüştür. Bu dönemdeki değerler yetişkinlerdeki değerlerle benzerdir. Günde bir defa verilen 3 mg/kg'lık doz, yetişkinlerde günde 100 mg alınan doza benzer kararlı düzey lamivudin EAA'sı göstermiştir. 2 ila 11 yaş arası çocuklarda günde maksimum 100 mg'a kadar 3 mg/kg doz önerilir ve bu doz yetişkinlerde tavsiye edilen dozda (günde 100 mg) görülen maruziyete benzerdir. 2 yaşından küçük çocuklar için farmakokinetik verileri sınırlıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda normal yaşlanma sürecine bağlı renal yetmezliğin, kreatinin klerensi 50 ml/dak'nın altına düşmedikçe, lamivudinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Renal yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, renal bozuklukların lamivudin eliminasyonunu etkilediğini göstermiştir. Kreatinin klerensi 50 ml/dak'nın altında olan hastalarda doz azaltılması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Lamivudinin farmakokinetiği karaciğer yetmezliğinden etkilenmez. Karaciğer transplantasyonu olan hastalardan elde edilen sınırlı veriler, aynı zamanda böbrek yetmezliği de görülmediği

sürece, karaciğer fonksiyon bozukluğunun lamivudinin farmakokinetiğine önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlar üzerinde yüksek dozlarda yapılan toksisite çalışmalarında lamivudinin herhangi bir majör organ toksisitesine neden olmadığı görülmüştür. En yüksek doz seviyelerinde, karaciğer ve böbrek fonksiyonu göstergelerinde, nadir olarak karaciğer ağırlığında azalma ile birlikte, minör etkiler görülmüştür. Eritrosit ve nötrofil sayılarındaki azalma klinik durumla ilişkili en olası etki olarak tanımlanmıştır. Bu olaylar klinik çalışmalarda seyrek olarak görülmüştür.

Lamivudin, bakteriyel testlerde mutajenik bulunmamıştır. Bununla birlikte lamivudinin, nükleozit analogu gibi, *in vitro* sitojenik deneyde ve fare lenfoma deneyinde aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Lamivudin, beklenen klinik plazma düzeylerinin yaklaşık 60-70 kat fazlası plazma konsantrasyonları veren dozlarda uygulandığında *in vivo* olarak genotoksik değildir. Lamivudinin *in vitro* mutojenik aktivitesi *in vivo* deneylerle doğrulanmadığı için, tedavi gören hastalarda lamivudinin genotoksik bir tehlike oluşturmayacağı sonucuna varılmıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları teratojenite bulgusu ve erkek veya dişi fertilitesi üzerinde bir etki göstermemiştir. Lamivudin, insanlarda ulaşılanlarla karşılaştırılabilir maruziyet seviyelerinde gebe tavşanlara uygulandığında, erken embriyoletaliteye neden olur, ancak bu durum sıçanlarda çok yüksek sistemik maruziyetlerde bile görülmez.

Sıçanlarda ve farelerde lamivudin ile uzun dönem karsinogenesisite çalışmalarının sonuçları herhangi bir karsinogenik potansiyel göstermemiştir.

Gebe sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar lamivudinin plasenta aracılığıyla fetüse geçtiğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat, Tip A
Magnezyum stearat

Film kaplama:

Karamel renkli YS-1R-17307-A film kaplama malzemesi. Bileşimi şu şekildedir:

- Hipromelloz
- Titanyum dioksit (E171)
- Sentetik kırmızı demir oksit (E172)
- Sentetik sarı demir oksit (E172)
- Makrogol 400
- Polisorb 80

6.2. Geçimsizlikler

Veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ZEFFIX 100 mg film kaplı tablet, 28 adet blisterlerde, karton kutularda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173 1. Levent Plaza B Blok
34394 1. Levent/İstanbul

8.RUHSAT NUMARASI

2017/720

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.09.2017
Ruhsat yenileme tarihi: 26.09.2017

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ