

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİVUX 300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablette;
Lamivudin 300 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 36 mg
Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Beyaz renkli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MİVUX HIV ile enfekte yetişkinlerin ve çocukların tedavisinde diğer antiretroviral ilaçlarla kombinasyon halinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

MİVUX tedavisine, HIV enfeksiyonu tedavisi konusunda tecrübeli bir hekim tarafından başlanmalıdır.

Yetişkinler ve adolesanlar (12 yaşından büyük):

Önerilen MİVUX dozu günde 300 mg'dir. Bu doz, günde iki kez 150 mg veya günde bir kez 300 mg şeklinde uygulanabilir (bkz. bölüm 4.4). 300 mg tablet yalnızca günde bir defa uygulama için uygundur.

Günde tek dozluk tedaviye geçiş yapan hastalar günde 2 kez 150 mg almalı ve ertesi sabah günde bir kez 300 mg'ye geçiş yapmalıdır. Günde bir kez akşamları alınması tercih edildiğinde, yalnızca ilk sabah 150 mg MİVUX alınmalı, akşam alınan 300 mg ile takip edilmelidir. Günde iki dozluk tedaviye geri dönüş yapılacağına, hastalar günlük tedavilerini tamamlamalı ve günde iki kez 150 mg uygulamasına ertesi sabah başlamalıdır.

Uygulama şekli:

MİVUX oral yolla aç veya tok karnına alınabilir.

Tablet kullanımının uygun olmadığı yetişkinler ve çocuklarda kullanım için lamivudin oral solüsyon da bulunmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Orta-ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda düşük klerense bağlı olarak lamivudin plazma seviyeleri (EAA) artar (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle kreatinin klerensi 50 ml/dk'dan az olan hastalar için doz rejimi aşağıdaki tabloda olduğu gibi azaltılmalıdır. Aynı oranda doz azaltılması, böbrek bozukluğu olan pediyatrik hastalarda da uygulanmalıdır.

Doz gereksinimi 150 mg'ın altında olduğu durumlarda lamivudin oral solüsyon (10 mg/ml) kullanımı önerilmektedir.

Doz Önerileri – Yetişkinler ve 12 yaşından büyük adolesanlar

Kreatinin Klerensi (ml/dk)	İlk Doz	İdame Dozu
30 - < 50	150 mg	Günde 1 kez 150 mg
15 - < 30	150 mg	Günde 1 kez 100 mg (10 ml)
5 - < 15	150 mg	Günde 1 kez 50 mg (5 ml)
< 5	50 mg (5 ml)	Günde 1 kez 25 mg (2.5 ml)

Doz Önerileri – 3 ay ila 12 yaş arası çocuklar

Kreatinin Klerensi (ml/dk)	İlk Doz	İdame Dozu
30 - < 50	4 mg/kg	Günde 1 kez 4 mg/kg
15 - < 30	4 mg/kg	Günde 1 kez 2.6 mg/kg
5 - < 15	4 mg/kg	Günde 1 kez 1.3 mg/kg
< 5	1.3 mg/kg	Günde 1 kez 0.7 mg/kg

Karaciğer yetmezliği:

Orta veya ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda, böbrek bozukluğu da eşlik etmediği sürece doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

3 ay ila 12 yaş arası çocuklar: Önerilen doz günde maksimum 300 mg olmak üzere günde iki kez 4 mg/kg'dır.

3 aylıktan küçük çocuklar için var olan sınırlı veriler özel doz önerilerinde bulunmak için yeterli değildir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Geriatrik popülasyon:

Spesifik bilgi yoktur, bununla birlikte, bu yaş grubu için yaşla ilgili olarak böbrek fonksiyonlarında azalma ve hematolojik parametrelerdeki değişiklikler nedeniyle özel bakım tavsiye edilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİVUX kullanımı, lamivudine veya preparatın bileşiminde bulunan diğer maddelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MİVUX'un monoterapi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

Hastalar, MİVUX da dahil olmak üzere güncel antiretroviral tedavinin, HIV'in cinsel temas ya da kanla başkalarına bulaşması riskini önlediğine dair kanıt olmadığı konusunda uyarılmalıdır. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

- Fırsatçı enfeksiyonlar

MİVUX veya diğer antiretroviral tedavileri alan hastalarda, tedaviye karşın fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonları gelişebilir ve bu nedenle hastalar, HIV tedavisinde tecrübeli hekimler tarafından yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdırlar.

- Böbrek bozukluğu

Orta-ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda, azalan klerense bağlı olarak lamivudinin plazma konsantrasyonları (EAA) artar. Bu nedenle doz ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

- Üçlü nükleozid tedavisi

Lamivudin, tenofovir disoproksil fumarat ve abakavir veya tenofovir disoproksil fumarat ve didanozin ile günde bir dozluk tedavi olarak kombine edildiğinde, tedavinin erken döneminde yüksek oranda virolojik başarısızlık ve direnç ortaya çıkışı bildirilmiştir.

- Pankreatit

Lamivudin alan bazı hastalarda pankreatit görülmüştür. Bununla birlikte, bunun ilaç tedavisine mi, yoksa altta yatan HIV enfeksiyonuna bağlı olarak mı ortaya çıktığı açık değildir. Hastada karın ağrısı, bulantı, kusma veya biyokimyasal değerlerde yükselme meydana geldiğinde pankreatit ihtimali göz önünde tutulmalıdır. Pankreatit tanısı dışlanıncaya kadar MİVUX kullanımı durdurulmalıdır.

- Laktik asidoz/Steatozla beraber ciddi hepatomegali

Lamivudini içeren kombine veya tek başına kullanılan antiretroviral nükleozit analogları ile tedavi edilen hastalarda, fatal vakaları da içine alan laktik asidoz ve steatozlu ağır hepatomegali olguları geliştiği bildirilmiştir. Bu vakaların çoğu kadınlarda görülmüştür.

Laktik asidoz geliştiğine işaret eden klinik özellikler arasında genel halsizlik, iştahsızlık, açıklanamayan hızlı kilo kaybı, gastrointestinal ve solunum sistemi ile ilgili semptomlar (dispne ve taşipne) yer almaktadır.

Herhangi bir hastaya, özellikle de karaciğer hastalığı açısından bilinen risk faktörleri olanlara MİVUX verilirken gerekli uyarı yapılmalıdır. Laktik asidoz veya karaciğer toksisitesini düşündüren klinik ve laboratuvar bulguların geliştiği hastalarda (transaminaz seviyelerinde

belirgin artış olmasa bile hepatomegali ve steatoz gelişebilir) MİVUX tedavisine ara verilmelidir.

- Mitokondri disfonksiyonu

In vitro ve *in vivo* olarak, nükleozid ve nükleotid analoglarının, değişen derecelerde mitokondri hasarına neden olduğu gösterilmiştir. *In utero* veya post-natal dönemde nükleozid analoglarına maruz kalan HIV-negatif bebeklerde mitokondri disfonksiyonuna dair raporlar vardır. Bildirilen belli başlı istenmeyen olaylar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi).

Bu olaylar sıklıkla geçicidir. Geç ortaya çıkan bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) bildirilmiştir. Nörolojik bozuklukların geçici veya kalıcı olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Nükleozid veya nükleotid analoglarına *in utero* olarak maruz kalan herhangi bir çocuk, HIV-negatif olsa bile, klinik ve laboratuvar bulguları açısından takip edilmeli ve ilgili bulgu veya belirtilerin ortaya çıkması halinde olası mitokondri disfonksiyonu açısından araştırılmalıdır. Bu bulgular, HIV'in vertikal geçişini önlemek üzere hamile kadınlarda antiretroviral tedavi hususundaki önerileri etkilemez.

- Yağ dağılımında değişiklik

Kombinasyon halinde antiretroviral tedavi alan bazı hastalarda santral obezite, dorsoservikal yağ birikimi (buffalo hörgücü), periferik kaslarda ve yüz kaslarında erime, göğüslerin büyümesi, serum lipid ve kan glukoz düzeylerinde artış gibi değişiklikler ayrı ayrı ya da birlikte gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Proteaz inhibitörleri ve nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri sınıflarına ait tıbbi ürünlerin hepsi, lipodistrofi olarak adlandırılan genel bir sendromla bağlantılı spesifik advers olaylardan bir ya da daha fazlası ile ilişkili olsa da veriler, risk açısından sıralanan terapötik sınıflarının üyeleri arasında farklılıklar olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, lipodistrofi sendromunun etyolojisi multifaktöriyeldir; örneğin HIV enfeksiyonunun durumu, ileri yaş ve antiretroviral tedavinin süresi gibi hepsi önemli olan ve olasılıkla sinerjistik roller üstlenen faktörleri içermektedir.

Bu olayların uzun vadede sonuçları bilinmemektedir.

Klinik muayene, yağ dağılımındaki değişikliklere ait fiziksel bulguların değerlendirilmesini içermelidir. Serum lipidlerinin ve kan glukoz düzeyinin ölçümüne önem verilmelidir. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

- İmmün reaktivasyon sendromu

Antiretroviral tedavi başlangıcında ağır bağışıklık sistemi yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara ya da semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar antiretroviral tedavinin başlangıcından sonraki ilk birkaç hafta ya da ay içinde gözlenir. İlişkili örnekler arasında sitomegalovirüs retinitisi, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovesi* (*P. carinii*) pnömonisi yer alır. Herhangi bir enflamatuvar semptom gecikmeksizin değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

- Karaciğer hastalığı

Lamivudin eşzamanlı olarak HIV ve HBV'nin tedavisi için kullanılıyorsa, lamivudinin hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmasına ilişkin ilave bilgiler MİVUX 100 mg film tablet KÜB'de mevcuttur.

Kombine antiretroviral tedavisi ile tedavi edilen kronik hepatit B veya C hastaları, ciddi veya potansiyel olarak ölümcül istenmeyen hepatik olaylar açısından yüksek risk altındadır. Hepatit B veya C için eşzamanlı antiviral tedavi halinde, lütfen bu ilaçlarla ilgili ürün bilgilerine de başvurunuz.

Lamivudinin kesilmesi akut hepatit alevlenme ile sonuçlanabileceğinden, eğer MİVUX kesilirse Hepatit B virüsü (HBV) ile koenfekte olan hastalarda, karaciğer fonksiyon testlerinin ve HBV replikasyonu makörlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir (MİVUX 100 mg film tablet KÜB'e bakınız).

Kronik aktif hepatit de dahil olmak üzere, önceden karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda, kombine antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyon anomalilerinin sıklığı artmıştır. Bu hastalar standart uygulamaya uygun şekilde izlenmelidir. Böyle hastalarda karaciğer hastalığının kötüleşmesine dair deliller olması halinde, tedaviye ara verilmesi veya son verilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

- Aynı zamanda Hepatit B ile enfekte hastalar

Lamivudin ile ilgili klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası kullanım, kronik HBV enfeksiyonu olan bazı hastalarda lamivudin alımı kesilmesinden sonra dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalarda daha ağır sonuçlara neden olabilen, yineleyen hepatite ait klinik bulguların ya da laboratuvar bulgularının ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Eğer aynı zamanda HIV ve HBV enfeksiyonu olan bir hastada MİVUX kullanımına ara verilecekse, hastanın karaciğer fonksiyon testleri ve HBV replikasyon göstergeleri periyodik olarak izlenmelidir.

- Osteonekroz

Etiyolojisinin çok faktörlü olduğu düşünülse de (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, ciddi immünoşüpresyon, yüksek vücut kitle indeksi), özellikle ilerlemiş HIV-hastalığı olan ve/veya kombine antiretroviral tedaviye uzun süre maruz kalan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Hastalara; eklem ağrısı ve acı, eklem sertliği veya hareket etmede güçlük yaşamaları halinde tıbbi yardıma başvurmaları tavsiye edilmelidir.

MİVUX, lamivudin içeren başka bir ilaçla veya emtrisitabin içeren ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün 36 mg sodyum nişasta glikolat içerir; yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Metabolizmasının ve plazma proteinlerine bağlanmasının sınırlı olması ve hemen hemen tamamen değişmemiş lamivudin olarak böbrek yolu ile atılması nedeniyle etkileşim ihtimali düşüktür.

Lamivudin öncelikle aktif organik katyonik sekresyonla elimine edilir. İlaç etkileşimleri ihtimali, trimetoprim gibi ana eliminasyon yolu özellikle organik katyonik transport sistemi aracılığı ile aktif böbrek sekresyon olan tıbbi ürünlerle lamivudin aynı zamanda uygulandığında düşünülmelidir. Diğer aktif maddeler (örneğin; ranitidin, simetidin) yalnızca kısmen bu mekanizma ile elimine edilirler ve bunların lamivudin ile etkileşimleri gösterilmemiştir.

Öncelikle aktif organik anyonik yolla veya glomerüler filtrasyon ile atıldığı gösterilen aktif maddelerin, lamivudin ile klinik olarak önemli etkileşimleri yoktur.

Zidovudin: Lamivudin ile birlikte uygulandığında, zidovudinin C_{maks} düzeyinde orta dereceli (%28) bir artış gözlenmiş; buna karşılık, genel maruz kalma düzeyinde (EAA) anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Zidovudinin, lamivudin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Trimetoprim/sülfametoksazol: Trimetoprim/sülfametoksazol 160 mg/800 mg (ko-trimoksazol) uygulanması, trimetoprim bileşeni nedeniyle lamivudin plazma seviyesinde %40 artışa neden olur. Bununla birlikte, hastada böbrek bozukluğu yoksa, lamivudin için doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Lamivudin, trimetoprim veya sülfametoksazolün farmakokinetiği üzerinde etkili değildir. *Pneumocystis carinii* pnömonisi ve toksoplazmoz tedavisinde, yüksek dozda ko-trimoksazol ile lamivudinin beraber uygulanmasının etkisi araştırılmamıştır.

Zalsitabin: İki tıbbi ürün birlikte kullanıldıklarında, lamivudin, zalsitabinin hücre içi fosforilasyonunu inhibe edebilir. Bu nedenle, MİVUX'un zalsitabin ile kombine edilerek kullanılması önerilmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Lamivudinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

MİVUX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. MİVUX kullanan doğurganlık çağındaki kadınlara etkin doğum kontrolü önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmalarının sonuçları (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri), insanlardaki yanıt açısından her zaman belirleyici olmasa da, tavşanlarda elde edilen bulgular, embriyonun erken dönemde kaybına ilişkin potansiyel bir risk olduğunu düşündürmektedir. Lamivudinin insanlarda gebelikteki güvenilirliği ile ilgili bilgi sınırlıdır. İnsanlar üzerinde

yapılan çalışmalar lamivudinin, plasentadan geçtiğini doğrulamaktadır. Gebelik sırasında kullanımı, ancak yararı riskinden fazla ise düşünülmelidir.

İntrauterin ya da peripartum dönemde nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerine maruz kalan yenidoğanlarda ve bebeklerde, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilen, serum laktat düzeylerinde hafif, geçici yükselmeler olduğu bildirilmiştir. Serum laktat seviyesindeki geçici artışın klinik ilişkisi bilinmemektedir. Çok seyrek olarak gelişimde gerilik, nöbet ve başka nörolojik hastalıklar bildirilmiştir. Ancak bu olaylarla intrauterin ya da peripartum dönemde nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerine maruz kalma arasında bir neden sonuç ilişkisi kurulmamıştır. Bu bulgular, hamile kadınlarda HIV'in vertikal bulaşmasını önlemek amacıyla antiretroviral tedavinin kullanılmasına ilişkin güncel önerilerin uygulanmasını etkilememelidir.

Laktasyon dönemi

Uzmanlar, HIV ile enfekte annelerin hastalığın geçişini önlemek amacıyla bebeklerini emzirmemesini önermektedir. Lamivudin, oral yolla uygulandıktan sonra, anne sütüne, serumdakine benzer konsantrasyonlarda (1-8 mikrogram/ml) geçmektedir. Hem virüs hem de lamivudin anne sütüne geçebileceği için, MIVUX alan annelere bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerindeki reproduktif çalışmalar teratojenisite kanıtı göstermemiştir ve dişi veya erkek fertilesi üzerinde hiç bir etki göstermemiştir. İnsanlara uygulanan doz ile mukayese edilebilir seviyede gebe tavşanlara uygulandığında, lamivudin erken embriyonik kayıplarda küçük artışlar meydana getirmiştir. Bununla beraber, klinik olarak maruz kalımdan 35 kat daha fazlası uygulanan (C_{maks} esas alındığında) sıçanlarda herhangi bir embriyonik kayıp kanıtı bulunmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Lamivudinin araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Üstelik lamivudinin yalnızca farmakolojik özelliklerine dayanarak bu gibi aktiviteler üzerindeki etkisi tahmin edilememektedir. Buna karşılık, makine ve araç kullanma becerisi değerlendirilirken, hastanın klinik durumu ve MIVUX'un yan etki profili dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

HIV enfeksiyonunun tek başına lamivudin ile veya diğer antiretroviral ilaçlarla kombine tedavisi sırasında aşağıdaki etkiler bildirilmiştir. Bunların çoğunun kullanılan tıbbi ürünlerle mi, yoksa alta yatan hastalıkla mı ilişkili olduğu açık değildir:

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki sıklıklara göre sınıflandırılmıştır:

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).

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Nötropeni, anemi, trombositopeni

Çok seyrek: Saf eritrosit aplazisi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperlaktatemi

Seyrek: Laktik asidoz (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Vücut yağının yeniden dağılımı/birikimi (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu olayın insidansı, özel antiretroviral ilaç kombinasyonları da dahil çok sayıda etkene bağlıdır.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, uykusuzluk

Çok seyrek: Parestezi (uyuşma). Periferik nöropati bildirilmişse de tedavi ile arasında neden sonuç ilişkisi olup olmadığı belirsizdir.

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, nazal semptomlar

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma, üst karın ağrısı, diyare

Seyrek: Pankreatit, tedavi ile arasında neden sonuç ilişkisi olup olmadığı belirsizdir. Serum amilaz düzeyinde artış

Hepato- biliyer hastalıkları

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde (AST, ALT) geçici artışlar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, alopesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Eklem ağrısı, kas bozuklukları

Seyrek: Rabdomiyoliz

Genel bozukluklar ve uygulama yeri ile ilgili sorunlar

Yaygın: Halsizlik, kırıklık, ateş

Nükleozid analoglarının kullanılmasıyla, kimi zaman ölümcül seyreden, genellikle ciddi hepatomegali ve hepatik steatozla ilişkili laktik asidoz olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

HIV hastalarında kombine antiretroviral tedavi, periferik ve fasiyel deri altı yağ kaybı, artmış karın içi ve viseral yağ, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimi (buffalo hörgücü) gibi vücut yağının redistribüsyonu ile (lipodistrofi) ilişkilendirilmiştir.

Kombine antiretroviral tedavi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insulin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anomalilerle ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Kombine antiretroviral tedaviye başlandığı sırada ciddi immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara enflamatuvar yanıtlar ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.4).

Özellikle genel olarak kabul gören risk faktörleri olan, ilerlemiş HIV hastalığı olan veya kombine antiretroviral tedaviye uzun süreli maruz kalanlarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bu durumun sıklığı bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

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 (TUFAM)'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

İnsanda akut aşırı doz alımının sonuçları ile ilgili veriler sınırlıdır. Ölüm olmamıştır ve hastalar iyileşmiştir. Bu şekilde doz aşımını takiben herhangi bir spesifik belirti veya bulgu tanımlanmamıştır.

Eğer doz aşımı olursa, hasta izlenmeli ve standart destek tedavi gerektiği şekilde uygulanmalıdır. Lamivudin diyalizle atılabildiğinden aşırı dozaj durumlarında sürekli hemodiyaliz yapılabilir; ancak bununla ilgili çalışma yapılmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Nükleozit ters transkriptaz inhibitörleri
ATC Kodu: J05AF05

Lamivudin, HIV-1 ve HIV-2 replikasyonunun *in vitro* ortamda güçlü ve seçici bir inhibitördür. HIV'in zidovudine dirençli klinik izolatlarına karşı da etkilidir. Lamivudin intraselüler yolla metabolize olarak, intraselüler yarılanma ömrü 16-19 saat olan aktif 5'-trifosfat'a dönüşür. Lamivudin 5'-trifosfat, HIV revers transkriptaz enziminin RNA ve DNA'ya bağımlı faaliyetlerinin zayıf bir inhibitördür; başlıca etki şekli, HIV revers transkripsiyonunun zincir sonlandırıcısı olarak görev yapmaktır. Lamivudinin, hücre kültüründe HIV replikasyonunun inhibisyonunda, diğer anti-HIV ilaçlarla, özellikle zidovudinle, aditif veya sinerjistik olarak etkileştiği gösterilmiştir.

Lamivudin hücrel deoksinükleotid metabolizması ile etkileşmez ve memeli hücrelerine ve mitokondriyal DNA üzerine etkisi çok düşüktür.

In vitro olarak lamivudin periferik kan lenfositlerine, lenfosit ve monosit-makrofaj hücre serisine ve çeşitli kemik iliği progenitör hücrelerine karşı düşük toksisite gösterir. Bu nedenle, lamivudin *in vitro* olarak, yüksek terapötik endekse sahiptir.

Lamivudine HIV-1 direnci, viral revers transkriptaz (RT) aktif bölgesine yakın M184V aminoasit değişikliği gelişmesini içerir. Bu varyant, hem *in vitro* hem de lamivudin içeren antiretroviral tedavi uygulanan HIV-1 ile enfekte hastalarda ortaya çıkar. M184V mutantlarının lamivudine duyarlılığı büyük oranda azalmıştır ve *in vitro* azalmış viral replikatif kapasite gösterirler. *In vitro* çalışmalar, zidovudine dirençli virüs izolatlarının aynı

zamanda lamivudine direnç kazandığında, zidovudine duyarlı hale gelebildiğini göstermiştir. Bu gibi bulguların klinik açıdan önemi iyi tanımlanmamıştır.

M184V RT ile kazanılan çapraz direnç, nükleozid inhibitörü sınıfı antiretroviral ajanlar ile sınırlıdır. Zidovudin ve stavudin, lamivudine dirençli HIV-1'e karşı antiretroviral etkilerini korurlar. Abakavir sadece M184V mutasyonu ile lamivudine direnç kazanan HIV-1'e karşı antiretroviral etkinliğini korur. M184V RT mutanti didanozin ve zalsitabine 4 kat azalmış duyarlılık gösterir; bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. *In vitro* duyarlılık testi standardize edilmemiştir ve sonuçlar metodolojik faktörlere göre değişebilir.

Yapılan klinik çalışmalarda, lamivudin ile beraber alınan zidovudinin HIV-1 viral yükünü azalttığı ve CD4 hücre sayısını artırdığı gösterilmiştir. Klinik sonlanma noktaları ile ilgili veriler, lamivudinin, tek başına zidovudin ya da zidovudin içeren tedavi rejimleri ile kombinasyon halinde kullanılmasının, hastalığın ilerlemesi ve mortalite riskinde anlamlı düşüş ile sonuçlandığını göstermektedir.

Lamivudin tedavisi almış hastalardaki HIV izolatlarının, lamivudine *in vitro* duyarlılığının azaldığı bildirilmiştir.

Klinik çalışma bulguları, daha önce hiçbir antiretroviral tedavi almayan hastalarda lamivudin artı zidovudinin, zidovudine dirençli izolatların ortaya çıkışını geciktirdiğini göstermiştir.

Lamivudin, aynı sınıftaki (nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri) veya farklı sınıftaki (proteaz inhibitörleri, non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri) diğer antiretroviral ajanlarla beraber antiretroviral kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak yaygın biçimde kullanılır.

Lamivudin içeren çok ilaçlı antiretroviral tedavinin, hiç antiretroviral tedavi almamış hastalar kadar, M184V mutasyonları içeren virüslerle enfekte hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir.

HIV'in lamivudine *in vitro* duyarlılığı ve klinik cevabı arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır.

Maruz kalma sonrası profilaksi (PEP):

Uluslararası tanınmış rehberler (Centre for Disease Control and Prevention-Haziran 1998), örneğin kazara meydana gelebilecek enjektör yaralanmalarıyla, HIV ile enfekte kana maruz kalma sonrası zidovudin ve lamivudin kombinasyonunun hastaya olabildiğince erken dönemde (1-2 saat içinde) uygulanmasını önermektedir. Riskin daha yüksek olduğu durumlarda tedavi bir proteaz inhibitörü de içermelidir. Antiretroviral profilaksiye 4 hafta devam edilmesi önerilmektedir. Maruz kalma sonrası profilaksi ile ilgili kontrollü bir klinik çalışma yapılmamıştır ve bunu destekleyen veriler sınırlıdır. Antiretrovirallerle erken dönemde yapılan tedaviye rağmen hala serokonversiyon gelişebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

MIVUX bir nükleozid analogudur. Etkin maddesi lamivudin ise kırık beyaz renkte ve kristalize bir maddedir.

Emilim:

Lamivudin gastrointestinal kanaldan iyi emilir ve oral lamivudinun yetişkinlerdeki biyoyararlanımı normalde %80-%85 arasındadır. Oral uygulamayı takiben, maksimum serum konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşılması için geçen ortalama süre (t_{maks}) yaklaşık bir saattir. Terapötik doz seviyelerinde; örneğin, 4 mg/kg/gün (12 saat arayla günde iki kez uygulanan) dozdan sonra, C_{maks} 1-1.9 mikrogram/ml arasındadır.

Lamivudinun yemeklerle birlikte alınması t_{maks} 'ta bir gecikmeye ve C_{maks} 'ta düşmeye (%47'sine kadar azalma) neden olmaktadır. Fakat lamivudinun emilimi (EAA temel alındığında) etkilenmez. Yemeklerle birlikte alınacağı zaman doz ayarlamasına gerek yoktur.

Günde 2 kez 150 mg tablet ve günde 1 kez 300 mg tablet uygulamaları sırasıyla EAA_{∞} , C_{maks} ve t_{maks} yönünden eşdeğerdir.

Dağılım:

İntravenöz çalışmalarda, ortalama dağılım hacmi 1.3 l/kg ve ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 5 ile 7 saat olarak bulunmuştur.

Lamivudinun, terapötik doz aralığı üzerinde farmakokinetiği doğrusaldır ve majör plazma proteini olan albümine bağlanması sınırlıdır.

Lamivudinun santral sinir sistemine ve beyin omurilik sıvısına (BOS) geçtiğini gösteren veriler sınırlıdır. BOS/serum lamivudin konsantrasyonu oranının ortalaması, oral uygulamadan 2-4 saat sonra yaklaşık 0.12 olur. Geçişin gerçek boyutu ve bunun klinik açıdan herhangi bir anlamı olup olmadığı bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Aktif kısım olan intraselüler lamivudin trifosfatın hücre içindeki terminal yarılanma ömrü (16-19 saat), lamivudinun plazmadaki yarılanma ömrüne (5-7 saat) göre uzundur. Sağlıklı 60 yetişkin gönüllüde günde 1 kez 300 mg lamivudin uygulamasının, günde 2 kez 150 mg Lamivudin uygulamasıyla kararlı durumda intraselüler trifosfat EAA_{24} 'sı ve C_{maks} 'ı yönünden farmakokinetik olarak eşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Lamivudin ve diğer tıbbi ürünler arasındaki advers ilaç etkileşmeleri ihtimali, lamivudinun sınırlı metabolizmasına ve plazma proteinlerine düşük oranda bağlanmasına ve neredeyse tamamen değişmemiş ilaç olarak böbrekler yoluyla atılımına bağlı olarak düşüktür.

Eliminasyon:

Lamivudinun ortalama sistemik klerensi yaklaşık 0.32 l/saat/kg'dır ve önemli bir kısmı (%70'ten fazla) organik katyonik transport sisteminin aracılık ettiği böbrek klerens yoluyla, küçük bir kısmı (%10'dan az) ise karaciğer metabolizması yolu ile atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Lamivudinun, terapötik doz aralığı üzerinde farmakokinetiği doğrusaldır ve majör plazma proteini olan albümine bağlanması sınırlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu:

Lamivudinin plazma konsantrasyonu (EAA) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azalan klerense bağlı olarak artmaktadır. Kreatinin klerensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Karaciğer bozukluğu:

Orta-ağır karaciğer yetersizliği olan hastalardan elde edilen veriler, lamivudin farmakokinetiğinin karaciğer fonksiyon bozukluğundan önemli düzeyde etkilenmediğini göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Genelde pediyatrik hastalardaki lamivudin farmakokinetiği yetişkinlerdekine benzerdir. Bununla beraber, 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda mutlak biyoyararlanım düşüktür (yaklaşık olarak %55-65). İlave olarak sistemik klerens ise daha küçük yaş grubundaki pediyatrik hastalarda yükselmekte ve 12 yaşına doğru düşerek yetişkin değerlerine yaklaşmaktadır. Son bulgular 2 yaşından 6 yaşına kadar olan çocuklarda maruziyetin diğer gruplara kıyasla % 30 azalabildiğini göstermiştir. Bu sonucu destekleyen yeni veriler teyit beklemektedir. Şu an mevcut veriler lamivudinin bu yaş grubunda daha az etkili olduğunu göstermez.

Üç aylıktan küçük hastalarla ilgili farmakokinetik veriler sınırlıdır. Bir haftalık bebeklerde diğer pediyatrik hastalara göre lamivudinin oral klerensi daha düşüktür ve bu da yenidoğanın immatür böbrek fonksiyonlarına ve değişen ilaç emilimine bağlanmaktadır. Bu yüzden yetişkin ve pediyatrik hastalarda birbirine yakın kan düzeyleri elde etmek için, yenidoğanda önerilen doz günde 2 kez 2 mg/kg'dır. Fakat bir haftalıktan büyük yenidoğan hastalar için herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üstü hastalarla ilgili farmakokinetik veri mevcut değildir.

Gebelik:

Lamivudin farmakokinetiği, hamile olmayan yetişkinlerdekine benzerdir. Lamivudinin yenidoğan serumundaki konsantrasyonu, insanlarda plasentadan pasif geçişle uyumlu olarak, doğum sırasında maternal ve göbek bağı serumundaki konsantrasyonlara yakındır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

- **Karsinogenez, mutajenez**

Lamivudin bakteriyel testlerde mutajenik değildir; ancak diğer nükleozid analogları gibi, bir *in vitro* sitojenik deneyde ve fare lenfoma deneyinde aktivite göstermiştir. Lamivudin beklenen klinik plazma değerlerinden 40-50 misli daha fazla plazma konsantrasyonlarını veren dozlarda *in vivo* olarak genotoksik değildir. Lamivudinin *in vitro* mutajenik etkisi *in vivo* testlerde doğrulanmadığından, lamivudinin tedavi uygulanan hastalarda genotoksik bir zarar vermeyeceği şeklinde değerlendirme yapılmıştır.

Sıçan ve farelerde uzun süreli oral karsinogenezite çalışmaları herhangi bir karsinogenik potansiyel oluşmadığını göstermiştir.

- **Reprodüktif toksikoloji**

Hayvanlar üzerindeki reprodüktif çalışmalar teratojenisite kanıtı göstermemiştir ve dişi veya erkek fertilitesi üzerinde hiç bir etki göstermemiştir. İnsanlara uygulanan doz ile mukayese edilebilir seviyede gebe tavşanlara uygulandığında, lamivudin erken embriyonik kayıplarda küçük artışlar meydana getirmiştir. Bununla beraber, klinik olarak maruz kalımandan 35 kat daha fazlası uygulanan (C_{maks} esas alındığında) sıçanlarda herhangi bir embriyonik kayıp kanıtı bulunmamıştır.

- **Hayvan toksikolojisi**

Hayvan toksisite çalışmalarında çok yüksek dozlarda lamivudin uygulanması, herhangi bir majör organ toksisitesi ile ilişkili bulunmamıştır. Eritrosit ve nötrofil sayısındaki azalmalar büyük bir olasılıkla klinik olarak ilişkili etkiler şeklinde tanımlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz Ph 102

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Opadry white YS-1-7003 (hipromelloz, polisorbata 80, titanyum dioksit (E 171), polietilen glikol)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Emniyet kapaklı HDPE şişelerde.

30 ve 60 tabletlik emniyet kapaklı HDPE şişelerde.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİ ve TİCARET A.Ş.

İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No: 10

Ümraniye 34768 İstanbul

Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
218/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.02.2009
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ