

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEFFIX™ 5mg/ml oral solüsyon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 5 mg/ml lamivudin içerir.

#### **Yardımcı madde(ler):**

Sukroz	: 200mg
Propilen glikol	: 20 mg
Metil parahidroksibenzoat	: 1.5 mg
Propil parahidroksibenzoat	: 0.18 mg
Sodyum sitrat	: 11 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral Solüsyon

Renksiz veya açık sarı çözelti

### 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.

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

- aktif viral replikasyonunun kanıtlanmış kompanse karaciğer rahatsızlığı, serum alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği ve aktif karaciğer enflamasyonu ve/veya fibrozisin histolojik bulgularının birlikte bulunması.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

*Erişkinler ve 12 yaş ve üstü çocuklar:*

Önerilen ZEFFIX dozağı günde bir kez 100mg'dır.

HBeAg ve/veya HBsAg serokonversiyonu olduğı zaman immün sistemi yeterli hastalarda ZEFFIX'in kesilmesi düşünölmelidir. Rekürrent Hepatit B bulgularından anlaşılabilceğı şekilde etkinlikte bir düşüş olursa ZEFFIX kesilebilir. Eğer ZEFFIX kesilirse hastalar rekürrent hepatit bulguları açısından periyodik olarak izlenmelidir. (Bkz. Uyarılar/Önlemler)

ZEFFIX ile tedavinin kesilmesinden sonra uzun süreli serokonversiyonun devamı hakkındaki veriler sınırlıdır. ZEFFIX tedavisi sırasında hasta uyumu izlenmelidir.

**Uygulama şekli:**

ZEFFIX aç veya tok karına alınabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek Yetmezliği:**

Lamivudin serum konsantrasyonları (EAA) orta ve şiddetli renal yetmezlikte azalmış renal klerens nedeniyle artar. Kreatinin klirensi <50ml/dak olan hastalarda doz azaltılmalıdır. (Bkz. Tablo 1 ve Tablo 2) 100 mg altındaki ZEFFIX dozları için oral solüsyon kullanılmalıdır. Renal yetmezliği olan çocuklar için aynı doz azaltma geçerlidir. (Bkz. Tablo 2).

**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.

Tablo 1 Erişkinler ve 12 yaş üstü çocuklar için doz

Kreatinin klerensi ml/dak	ZEFFIX oral solüsyon* İlk dozu	İdame dozu Günde bir kez
30 -- <50	20 ml (100mg)	10 ml (50mg)
15-<30	20 ml (100mg)	5 ml (25mg)
5-<15	7 ml (35mg)	3 ml (15mg)
<5	7 ml (35mg)	2 ml (10mg)

\* ZEFFIX oral solüsyon 5mg/ml lamivudin içerir.

Tablo 2 2-12 yaş arasındaki çocuklar için doz

Kreatinin klerensi ml/dak	ZEFFIX oral solüsyon* İlk 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

\* ZEFFIX 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 ZEFFIX doz azaltılması ardından diyalize giren hasta için daha fazla doz ayarlaması yapılmasının gerekmediğini göstermektedir.

**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 çocuklarda doz önerisinde bulunmak için yeterli bilgi yoktur.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Bu hasta grubuyla ilgili bilgi yoktur. Bununla birlikte bu yaş grubuna yaşla ilgili olarak renal fonksiyonda azalma ve hematolojik parametrelerde değişiklikler düşünülerek özel bakım tavsiye edilebilir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

ZEFFIX lamivudin veya preparatın içeriğindeki maddelere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Lamivudin, kompanse kronik hepatit B hastası çocuklara (2 yaş ve üzeri) ve adolesanlara verilmiştir. Öte yandan, verilerin sınırlılığı nedeniyle, bu hasta popülasyonuna lamivudin verilmesi halihazırda önerilmemektedir (Bölüm 5.1'e bakınız).

Lamivudinin, Delta hepatit veya hepatit C ile koenfekte olmuş hastalardaki etkinliği ortaya konmamıştır ve ihtiyatlı davranılması tavsiye edilir.

Lamivudinin, HbeAg negatif (pre-core mutant) hastalarda ve eşzamanlı olarak, kanser kemoterapisi de dahil olmak üzere, immünosupresif tedaviler kullananlarda kullanılmasına ilişkin veriler sınırlıdır. Lamivudin bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

ZEFFIX'le ilaç tedavisi esnasında hastalar düzenli olarak izlenmelidir. Serum ALT ve HBV DNA düzeyleri 3 aylık aralıklarla izlenmeli ve HbeAg pozitif hastalarda HbeAg 6 ayda bir değerlendirilmelidir.

### **Hepatit alevlenmeleri**

Tedavi sırasındaki alevlenmeler: Kronik hepatit B'de 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. Kompense karaciğer hastalığı olan hastalarda, serum ALT düzeylerindeki bu yükselmelere, serum bilirubin konsantrasyonunda yükselme veya hepatik dekompanasyon bulguları genellikle eşlik etmez.

Uzayan tedavi sırasında lamivudine karşı duyarlılıkta azalma gösteren HBV viral alt grupları (YMDD variant HBV) görülmüştür. Az da olsa bazı hastalarda YMDD mutant HBV'nin gelişmesi, primer olarak serum ALT'sinde yükselmeler ve HBV DNA'nın tekrar ortaya çıkmasıyla saptanan hepatitin alevlenmesine neden olabilir. YMDD mutant HBV'si olan hastalarda, lamivudinle çapraz direnç görülmeyen ikinci bir ajanın tedaviye eklenmesi düşünülmelidir

### **Tedavinin kesilmesinin ardından ortaya çıkan alevlenmeler:**

Hepatit B tedavisini bırakan hastalarda, genellikle serum ALT yüksekliği ve HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkmasıyla tespit edilen, akut hepatit alevlenmesi gözlenmiştir. Tedavinin ardından aktif tedavi olmaksızın takip yapılan, kontrollü, Faz III çalışmalarda tedavi sonrası ALT yükselmelerinin (bazalın 3 katından fazla) insidansı plasebo alanlarla karşılaştırıldığında (%8) lamivudinle tedavi edilen hastalarda (%21) daha yüksek bulunmuştur. Öte yandan,

bilirubin yükselmesiyle ilişkili tedavi sonrası yükselmeleri olan hastaların oranı düşüktür ve her iki tedavi kolunda benzerdir. Tedavi sonrası ALT yükselmeleri hakkında daha fazla bilgi için bölüm 5.1’de Tablo 3’ bakınız. Lamivudinle tedavi edilen hastalarda, tedavi sonrası ALT yükselmelerinin çoğunluğu tedaviden sonraki 8-12 hafta arasında ortaya çıkmıştır. Çoğu olay kendi kendini sınırlayan özellikte olsa da bazı fatal durumlar da gözlenmiştir.

Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, serum lamivudin konsantrasyonları (EAA) azalan renal klerense bağlı olarak artar ve bundan dolayı kreatinin klerensi < 50ml/dakika olan hastalarda doz azaltılmalıdır (Bkz. Kullanım Şekli ve Dozu).

Transplant alıcıları ve ileri derece karaciğer bozukluğu olan hastalar daha büyük aktif viral replikasyon riski altındadır. Bu hastaların karaciğer fonksiyonlarının marjinal olması nedeniyle lamivudine devam edilmemesi durumunda hepatit reaktivasyonu veya tedavi sırasında etkinliğin azalması ciddi ve hatta ölüme yol açabilecek yetmezliğe neden olabilir. Bu hastalarda Hepatit B ile ilgili parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını ve antiviral yanıtları izlemek gerekir. Eğer herhangi bir sebeple tedavi kesiliyorsa tedavinin kesilmesinden itibaren 6 ay süreyle bu hastaların izlenmesi önerilir. İzlenecek laboratuvar parametreleri (asgari olarak) serum ALT, bilirubin, albumin, BUN, kreatinin ve viral durumu (HBV antijeni/antikoru ve mümkün olduğunda serum HBV DNA konsantrasyonları) içermelidir. Tedavi sırasında ve sonrasında hepatik yetmezlik yaşayan hastaların uygun bir şekilde sık sık kontrol edilmeleri gerekir.

Aynı zamanda HIV ile enfekte olan hastalarda ve halen antiretroviral tedavi gören veya bu tedavilerin uygulanması planlanan hastalarda, HIV enfeksiyonu için genelde uygulanan lamivudin dozuna devam edilmelidir.

ZEFFIX ile tedavi edilen gebe kadınlarda hepatit B virüsünün maternal-föetal geçişi hakkında bilgi yoktur. Yenidoğanlarda Hepatit B virus aşılama uygulaması için önerilen standart prosedürler takip edilmelidir.

ZEFFIX tedavisinin hepatit B virüsünün başkalarına bulaşma riskini azalttığı kanıtlanmamıştır, bu bakımdan hastalar uygun önlemler almaya devam etmeleri konusunda uyarılmalıdır.

### **Laktik asidoz ve steatozla giden ciddi hepatomegali**

Nükleozit analoglarının kullanılmasıyla, genellikle ciddi hepatomegali ve hepatik steatozla ilişkili, kimi zaman fatal seyreden laktik asidozun görüldüğü (hipoksemi yokluğunda) bildirilmiştir. ZEFFIX de bir nükleozit analogu olduğundan bu risk göz ardı edilemez. Hızla yükselen aminotransferaz düzeyleri, progresif hepatomegali veya etiyojisi bilinmeyen metabolik/laktik asidoz ortaya çıktığında nükleozit analoglarıyla tedaviye son verilmelidir. Bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi selim sindirim yolu semptomları laktik asidoz gelişimine işaret ediyor olabilir. Kimi zaman ölümle sonuçlanan ciddi olgular pankreatit, karaciğer yetmezliği/hepatik steatoz, böbrek yetmezliği ve daha yüksek serum laktat düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. Hepatomegalisi, hepatiti veya karaciğer hastalığı ve hepatik steatoz için bilinen diğer risk faktörleri olan (kimisi tıbbi ürünler ve alkol de dahil olmak üzere) herhangi bir hastaya (özellikle obez kadınlara) nükleozit analogları reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Hepatit C koenfeksiyonu olan ve alfa interferon ve ribavirinle tedavi edilen hastalar özel olarak risk teşkil edebilir. Bu hastalar yakından izlenmelidir.

## **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 ana istenmeyen olaylar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi). Geç ortaya çıkan bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvulsiyon, anormal davranışlar) bildirilmiştir. 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.

ZEFFIX, lamivudin veya emtrisitabin içeren diğer tıbbi ürünlerle birlikte alınmamalıdır.

ZEFFIX, her dozunda 200 mg sukroz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ZEFFIX, her dozunda 1,5 mg metil hidroksi benzoat ve 0,18 mg propil parahidroksi benzoat içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

ZEFFIX, her dozunda 11 mg sodyum sitrat içerir. Özellikle pediatrik dozlarda kullanılan ürünler için reçete yazanlara bilgi sağlanması ve üründeki düşük Na<sup>+</sup> seviyesi ile ilgili ebeveynleri rahatlatacak bilgi verilmesi gerekir.

ZEFFIX, her dozunda 20 mg propilen glikol içerir. Alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yürütülmüştür.

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

Lamivudin başlıca aktif organik katyonik sekresyon ile elimine edilir. Trimetoprim gibi özellikle organik katyonik transport sistemi aracılığıyla başlıca aktif renal sekresyonla elimine olan diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde ilaç etkileşme olasılığı düşünülmelidir. Diğer ilaçlar (örneğin; ranitidin, simetidin) bu mekanizmanın sadece bir kısmın kullanırlar ve lamivudin ile etkileşmezler.

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

*Trimetoprim/sülfametoksazol:* Trimetoprim/sülfametoksazol 160mg/800mg verilmesi lamivudine maruz kalmayı %40 civarında artırır. Lamivudin trimetoprim/sülfametoksazol farmakokinetiğini etkilemez. Bununla beraber, hastada renal yetmezlik olmadıkça lamivudin dozunda ayarlama gerekmez.

*Zidovudin:* Lamivudin ile verildiğinde zidovudin için Cmaks'ta orta derecede bir artış (%28) gözlenmiştir ve bununla beraber maruz kalma seviyesi (EAA) değişmez. Zidovudinin lamivudin farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur (Bkz. Farmakokinetik özellikler).

*Alfa-interferon:* Lamivudin alfa-interferon ile birlikte verildiğinde iki ilaç arasında farmakokinetik bir ilaç etkileşmesi yoktur. Yaygın olarak kullanılan immunosupresan ilaçlarla (ör. siklosporin A) ZEFFIX birlikte kullanıldığında hastalarda klinik olarak önemli advers etkileşimler bildirilmemiştir. Ancak, özellikle etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

*Zalsitabin:* Lamivudin, zalsitabinin hücre içi fosforilasyonunu, her iki tıbbi üründe birlikte uygulandığında inhibe edebilir. Bu nedenle ZEFFIX'in zalsitabin ile kombinasyon olarak kullanılması önerilmemektedir.

### **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)**

Doğurganlık potansiyeli bulunan kadınlara lamivudin kullanımı süresince uygun bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir.

### **Gebelik dönemi**

Lamivudinin hamilelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. ZEFFIX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Lamivudinin gebe kadınlardaki güvenliliği ile ilgili sınırlı bilgi vardır. Kadınlardaki çalışmalar lamivudinin plasentadan geçtiğini doğrulamıştır. Doğum sırasında bebeğin serumundaki lamivudin konsantrasyonları annenin serumu ve göbek kordon serumundaki ile benzerdir.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları teratojenisite kanıtı ve erkek veya kadın fertilitesi üzerinde bir etkiyi göstermemiştir. ZEFFIX insanlarda elde edilenlere benzer maruziyet düzeylerinde gebe tavşanlara uygulandığında erken embriyonik kayıpta küçük artışlara yol açmıştır.

Gebelikte, sadece fayda riske ağır bastığında kullanılmalıdır. Hayvan çalışmalarının bulguları her zaman insan yanıtını öngörmese de, tavşandaki bulgular erken embriyonik kayıp açısından potansiyel bir riske işaret etmektedir. Sonuç olarak, gebeliğin ilk üç ayı sırasında ZEFFIX uygulaması önerilmez.

ZEFFIX ile tedavi edilmekte olan ve ardından gebe kalan hastalar için, lamivudinin bırakılması durumunda hepatit nüksü olasılığı dikkate alınmalıdır

### **Laktasyon dönemi**

HIV nedeniyle tedavi edilen 130'dan fazla anne/bebek çiftine dayanarak, HIV nedeniyle tedavi edilen annelerin emzirilen bebeklerinde lamivudinin serum konsantrasyonlarının düşük olduğu (annedeki serum konsantrasyonunun %0,06'sı ile %4'ü arası) ve giderek azalarak emzirilen bebekler 24 haftalık olduğunda tespit edilemez düzeylere düştüğü bulunmuştur. Emzirilen bebek tarafından alınan toplam lamivudin miktarı çok düşüktür ve dolayısıyla suboptimal antiviral etki gösterecek derecede maruz kalmayla sonuçlanır. Bebek doğumda hepatit B'den uygun şekilde korunduysa maternal hepatit B emzirme için bir kontendikasyon değildir ve insan sütündeki düşük konsantrasyondaki lamivudinin emzirilen bebeklerde istenmeyen olaylara sebep olduğuna dair kanıt yoktur. Dolayısıyla, emzirmenin bebek için faydası ve anne için tedavinin faydası hesaba katıldığında lamivudinele tedavi edilen annelerin emzirmesi düşünülebilir. Uygun profilaksiye rağmen anneden HBV geçişi olan durumlarda, bebekte lamivudine dirençli mutantların ortaya çıkması riskini azaltmak üzere emzirmeye son verilmesi düşünülmelidir.

### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Hayvanlardaki üreme çalışmaları, teratojenik bir kanıt, kadın ve erkekteki fertilite üzerine herhangi bir etkisi olduğunu göstermek bakımından yetersizdir. Lamivudin gebe tavşanlara verildiğinde, erken embriyonik kayıplarda küçük bir artışa neden olur. Buna karşın, lamivudine yaklaşık olarak 60 kez maruz kalmış (  $C_{maks}$ 'a dayanan) sıçanlarda emriyonik kayıp kanıtı bulunmamaktadır.

### **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 ana istenmeyen olaylar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi). Geç ortaya çıkan bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranışlar) bildirilmiştir. 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.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Lamivudinin taşıt kullanma performansını ve makine kullanma üzerindeki etkileriyle ilgili araştırma yoktur. Ancak, bu etkinlikler üzerine ilacın farmakolojisi göz önüne alındığında zararlı bir etki yapması beklenmez.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### *Klinik çalışma verileri*

ZEFFIX klinik çalışmalarda kronik hepatit B hastalarında iyi tolere edilmiştir. Advers olay görülme sıklığı ve laboratuvar anormallikleri (yükselmiş ALT ve CPK) ZEFFIX ile tedavi edilen hastalar ile plasebo uygulanan hastalarda benzerdir. En yaygın bildirilen advers olaylar kırıklık, bitkinlik, solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, karında rahatsızlık ve ağrı, bulantı, kusma ve diyaredir.

Tablo: 3

Advers etki	Klinik çalışma verileri: Faz III verileri	
	Placebo (n=200)	Lamivudin 100 mg (n=416)
Kırgınlık & Yorgunluk	28%	26%
Solunum yolu enfeksiyonu	17%	19%
Baş ağrısı	21%	22%
Abdominal rahatsızlık & ağrı	17%	15%
Bulantı & kusma	17%	16%
Diyare	12%	14%
Tedavi süresince ALT yükselmesi †	13%	13%
Tedavi sonrası ALT yükselmesi ††	8%	19%
Artmış CPK †	5%	9%

† Tedavi süresince III veya IV derece bir laboratuvar anormalliği yaşayan hastaların yüzdesi

†† Tedavi sonrası III veya IV derece ALT yükselmesi yaşayan hastaların yüzdesi

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık sınıflandırmasına göre sıralanmıştır. Sıklık kategorileri, lamivudinle ilişkili olabilecek yan etkiler dikkate alınarak tayin edilmiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $1/100$  ila  $1/10$ ); yaygın olmayan ( $1/1.000$  ila  $1/100$ ); seyrek ( $1/10.000$  ila  $<1/1.000$ ); çok seyrek ( $<1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki istenmeyen etkiler için belirtilen sıklık kategorileri tahminidir. Çoğu istenmeyen etki insidansının hesaplanabilmesi için uygun veri yoktur. Çok yaygın ve yaygın sıklık kategorileri klinik çalışma verilerinden belirlenmiştir ve placebo gruplarındaki insidans hesaba katılmamıştır. Pazarlama sonrası izlenimlerle tanımlanmış advers etkiler seyrek ve çok seyrek kategorileridir.

### Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjiyoödem

### Hepato-bilier hastalıkları

Çok yaygın: ALT'nin yükselmesi

Tedavi sonrası ALT'de yükselme, lamivudinle tedavi gören hastalarda, placebo alan hastalardan daha yaygındır. Karaciğer hastalığı geçirmiş hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda, ZEFFIX ve placebo ile tedavi edilen hastalar arasında bilirubin yükselmelerine bağlı ALT yükselmeleri ve/veya hepatik yetmezlik bakımından tedavi sonrası anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Rekürren hepatit olgularının ZEFFIX tedavisiyle mi yoksa daha önceki altta yatan hastalık ile mi ilişkili olduğu belirsizdir.

Çoğu olgu kendi kendisini sınırlayan özellik göstermiştir, öte yandan çok nadir olarak ölümlerle sonuçlandığı gözlenmiştir.



## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

## **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Miyalji ve kramplar dahil kas hastalıkları, Artmış CPK

Çok Seyrek: Rabdomiyoliz

## Pazarlama sonrası veriler

Klinik çalışmalardan rapor edilmiş advers etkilere ilave olarak, aşağıda sıralanan etkiler lamivudinin onaylandıktan sonraki kullanımına dayanılarak tanımlanmıştır.

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Trombositopeni

## **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok seyrek: Miyalji dahil kas hastalıkları, kramplar ve rabdomiyoliz

HIV enfeksiyonu olan hastalarda, pankreatit ve periferik nöropati (veya parestezi) vakaları bildirilmiştir; ancak lamivudin (ZEFFIX™) ile ilişkisi açık değildir. Kronik hepatit B hastalarında, bu olayların görülme sıklığı ZEFFIX ile tedavi edilenlerle plasebo uygulananlar arasında bir farklılık göstermemiştir.

HIV hastalarında nükleozit analogları ile kombinasyon tedavisinde genellikle şiddetli hepatomegali ve hepatik steatoz ile birlikte laktik asidoz vakaları bildirilmiştir. Dekompansé karaciğer hastalığı olan hepatit B hastalarında bu gibi advers etkiler nadiren bildirilmişse de bu olayların ZEFFIX tedavisine bağılı olduğu kanıtlanmamıştır.

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

İnsanlarda akut doz aşımı sonuçları hakkında sınırlı veriler vardır. Ölümcül olaylar meydana gelmemiş ve hastalar iyileşmiştir. Doz aşımı ardından özel belirti ve semptomlar saptanmamıştır.

Tedavi: Doz aşımında hasta izlenmeli ve gerekirse standart destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Lamivudin diyalize edilebildiğinden doz aşımı tedavisinde devamlı hemodiyaliz kullanılabilirse de bu konuda çalışma yoktur.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Nükleozit analogu antiviral ilaçlar

ATC kodu: JO5A F05

#### *Etki mekanizması*

Lamivudin hepatit B virüsüne karşı aktivitesi yüksek antiviral bir ajandır.

Lamivudin, enfekte olan ve olmayan hücrelerde ana bileşiğın aktif formu olan trifosfat (TF) türevine metabolize olur. Trifosfatın hücre içi yarılanma ömrü hepatositlerde *in vitro* 17-19 saattir. Lamivudin trifosfat, HBV viral polimeraz için bir substrat olarak etki gösterir. Viral DNA oluşumu Lamivudin trifosfatın zincire girmesi ve takiben zincir sonlanması ile engellenir.

### *Farmakodinamik etkiler*

Lamivudin trifosfat normal hücrel deoksiniükleotid metabolizması ile etkileşmez. Sadece memeli DNA polimeraz  $\alpha$  ve  $\beta$ 'nin zayıf bir inhibitörüdür. Ayrıca, lamivudin trifosfat, 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. Mitokondriyal DNA içeriğini azaltmada son derece düşük potansiyele sahiptir; mitokondriyal DNA'ya kalıcı olarak inkorpore olmaz ve mitokondriyal DNA polimeraz  $\gamma$  üzerinde bir inhibitör etkisi yoktur.

### **Klinik çalışmalar**

Lamivudin *in vivo* güçlü antiviral aktiviteye sahiptir; tedaviye başlandıktan sonra hızla HBV replikasyonunu baskılayarak sürekli HBV baskılanması, serum aminotransferaz değerinin normal düzeye düşmesi, karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite azalması, fibrozda azalma ve HBeAg serokonversiyonda artışa yol açar. Lamivudin klinik çalışmalarda kronik hepatit B hastalarına 4 yıla dek uygulanmıştır. Hastalarda etnik kökenden bağımsız olarak benzer sonuçlar alınmıştır.

Kontrollü çalışmalarda lamivudin ile bir yıl tedavi edilen en az 800 HBeAg pozitif hastada HBV DNA replikasyonunda anlamlı baskılanma (%34-57), ALT düzeyinin normale dönmesi (%40-72), HBeAg serokonversiyon artışı (HBeAg ve HBV DNA kaybı ve HBeAb saptanması, %16-18), histolojide düzelme (%38-52), fibrozda (%3-17) ve siroz progresyonunda azalma (%1.8) saptanmıştır. HBeAg serokonversiyonu hastaların %81'inde (34/42) yaklaşık iki yıl korunmuştur. HBsAg serokonversiyonu hastaların ek olarak %21'inde sağlanmıştır.

Plasebo kontrollü bir çalışmada 2 -17 yaş arasındaki 286 hepatit B hastasının bir yıl lamivudin ile tedavisi plaseboya göre anlamlı derecede fazla tam virolojik yanıt (HBeAg ve HBV DNA kaybı) yol açmıştır (%23 [44/191] vs %13 [12/95]). Serum ALT düzeyinin normale dönmesi lamivudin hastalarında plaseboya göre daha sık olmuştur (%55 [100/183] vs %13 [11/88]).

Tabakalandırılmış bir izlem çalışmasında, bir yıllık lamivudin tedavisine yanıt verdikten sonra tedavisi kesilen hastalarda 6 ayda tam virolojik yanıtın sürdürülme oranı %83 [33/40] olmuştur.

*In vitro* koşullarda lamivudine duyarlılığı azalmış HBV viral alt popülasyonları saptanmıştır. Bu HBV varyantları (YMDD varyant HBV) lamivudin tedavisi sırasında saptanabilir serum HBV DNA düzeyine dönüş görülen hepatit B hastalarında da ortaya çıkar. YMDD varyant HBV insidansı tedavi süresi ile artar; 1 yıl sonra %20, 3 yıl sonra %53, 4 yıl sonra %70 olup immün yetmezliği olan hastalarda daha yüksek olabilir. YMDD varyant HBV ortaya çıkmasına karşın bir yıl tedavi edilen hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede düşük serum HBV DNA ve ALT düzeyi saptanmış, karaciğer histolojisi düzelmiştir.

HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında lamivudinin etkililiği vahşi tip HBV hastalarında benzerdir. Bir yıllık tedavi ardından lamivudin tedavisi kesilirse HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının çoğunda viral replikasyon başlar. Bu hasta popülasyonundaki sınırlı veri uzatılmış lamivudin tedavisinin (2 yıl) HBV DNA süpresyonunu ve ALT normalleşmesini koruduğunu göstermiştir.

Transplantasyon sırasında ve öncesinde lamivudin uygulanan karaciğer transplantasyon hastalarında yürütülen kontrolsüz çalışmalarda etkili HBV DNA süpresyonu ve ALT normalleşmesi gösterilmiştir. Lamivudin tedavisi transplantasyon sonrasında devam

edilmiştir; greft HBV reenfeksiyon azalmış, HBsAg kaybı artmış ve 1 yıllık sağ kalım oranı %76-100 olmuştur. Dekompanze karaciğer hastalığı olan hastalar için uygun olmadığı düşünüldüğünden bu çalışmalar plasebo kontrollü değildir.

Eşzamanlı immünsüpresyon ile bekleneceği gibi 52 haftalık tedavi sonrasında YMDD varyant HBV ortaya çıkışı karaciğer transplantasyonu olan hastalarda (%36-64) immün yetmezliği olan kronik hepatit B hastalarına (%14-32) göre daha yüksek olmuştur.

Lamivudin monoterapisinin alfa interferon ile ya da kronik hepatit B tedavi kombinasyonları ile karşılaştırılmasında tedavi grupları arasında histolojik yanıt ya da HBeAg serokonversiyon oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Lamivudinin güvenlik profili alfa interferon içeren tedavi rejimlerinden üstün bulunmuştur.

Delta hepatit enfeksiyonu olan hastalarda lamivudin etkililiğine ilişkin klinik veri bulunmamaktadır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

#### **Emilim:**

Lamivudin gastrointestinal kanaldan iyi emilir ve erişkinlerde oral lamivudin biyoyararlanımı normal olarak %80-85'dir. Oral uygulamayı takiben doruk plazma düzeylerine ( $C_{maks}$ ) ortalama ulaşma süresi ( $T_{maks}$ ) yaklaşık 1 saattir. 100mg günlük dozlar gibi terapötik doz düzeylerinde verildiğinde,  $C_{maks}$  1.1-1.5 mikrogram/ml ve çukur düzeyleri 0.015-0.020 mikrogram/ml'dir. Lamivudinin yiyeceklerle birlikte verilmesi  $t_{maks}$  değerinde gecikme ve  $C_{maks}$  değerinde düşmeye neden olur (%47 oranında azalma). Bununla beraber, absorbe edilen lamivudin miktarı (EAA) etkilenmediğinden ZEFFIX yiyecek veya yiyeceksiz verilebilir.

#### **Dağılım:**

İntravenöz çalışmalar ortalama dağılım hacminin 1.3L/kg olduğunu göstermiştir. Sınırlı veriler lamivudinin MSS'ne penetre olduğunu ve beyin omurilik sıvısına (BOS) ulaştığını göstermiştir. Ortalama BOS/serum konsantrasyon oranı oral uygulamayı takiben 2-4 saat sonra yaklaşık 0.12'dir.

#### **Biyotransformasyon:**

Lamivudin değişmeden özellikle renal yoldan atılır. Hepatik metabolizmasının düşük olması (%5-10) ve plazma proteinine düşük oranda bağlanmasından dolayı metabolik ilaç etkileşimleri beklenmez.

#### **Eliminasyon:**

Ortalama lamivudin sistemik klirensi yaklaşık 0.31/saat/1/kg'dır. Gözlenen eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saattir. Lamivudinin büyük kısmı glomerüler filtrasyon ve aktif sekresyon ile (organik katyonik transport sistemi) değişmeden idrarla atılır. Lamivudin eliminasyonunun %70'i renal yoldan gerçekleşir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### **Pediyatrik hastalarda kullanım:**

Pediyatrik hastalarda lamivudin farmakokinetiği yetişkinlerinkine benzerdir. Ancak çocuklarda kiloya bağlı oral klirens daha yüksektir ve bu da yetişkinlerde daha düşük EAA değerine yol

açar. Yaşa bağı oral klerens en yüksek 2 yaşında ve görülmüştür ve 2 yaşından 12 yaşına doğru düşmüştür. Bu dönemdeki değerler yetişkinlerdeki değerlerle benzerdir. Günde bir defa 3 mg/kg doz yetişkinlerde günde 100 mg alınan doza benzer kararlı düzey lamivudin EAA' sı göstermiştir. 2- 11 yaş arası çocuklarda günde maksimum 100mg'a kadar 3 mg/kg doz önerilir ve bu yetişkinlerde tavsiye edilen doza (günde 100mg) yakındır. 2 yaşın altındaki çocuklar için yeterli farmakokinetik bilgisi yoktur.

#### Geriyatrik hastalarda kullanım:

Yaşlı hastalarda normal yaşlanma sürecine bağı renal yetmezliğin, kreatinin klerensi 50 ml/dak'nın altına düşmedikçe, lamivudinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür.

#### Böbrek yetmezliği:

Renal yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalar renal bozuklukların lamivudin eliminasyonunu etkilediğini göstermiştir. Kreatinin klerensi <50ml/dak olan hastalarda doz azaltılması gereklidir. (Bkz. Kullanım şekli ve dozu).

#### Karaciğer yetmezliği:

HIV ve HBV ile enfekte olmayan ve hepatik yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışma bu hasta grubunda lamivudinin iyi tolere edildiğini ve laboratuvar parametrelerinin ve advers etki profilinin değişmediğini göstermiştir. Lamivudinin farmakokinetiği hepatik yetmezlikten etkilenmez. Karaciğer transplantasyonu olan hastalarda, aynı zamanda renal yetmezlik de görülmediği sürece hepatik bozukluğun lamivudinin farmakokinetiğine önemli bir etkisi olmadığına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

#### **Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler**

Lamivudin terapötik doz aralığında doğrusal bir farmakokinetik sergiler ve albümine düşük oranda bağlanır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Lamivudinin hayvan toksisite çalışmalarında yüksek dozlarda uygulanması herhangi bir temel organ toksisitesi ile ilişkili görülmemiştir. En yüksek doz düzeylerinde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının göstergeleri üzerinde hafif etkiler ve zaman zaman da karaciğer ağırlıklarında azalma görülmüştür. Eritrosit ve nötrofil sayılarında azalma klinik önemi olmayan etkiler olarak tanımlanmıştır. Bu olaylara klinik çalışmalarda sık rastlanmamıştır.

Lamivudin bakteriyel testlerde mutajenik bulunmamıştır. Fakat birçok nükleozit analogu gibi, in vitro bir sitojenik deneyde ve fare lenfoma deneyinde aktivite göstermiştir. Lamivudin in vivo olarak beklenen klinik plazma düzeyinin 60-70 katındaki dozlarda genotoksik bulunmamıştır. Lamivudinin in vitro mutajenik aktivitesi in vivo testlerde doğrulanmadığından lamivudinin tedavi gören hastalarda genotoksik bir tehlike oluşturmayacağı sonucuna varılmıştır.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları teratojenisite ve erkek veya kadın fertilitesi üzerinde bir etkiyi göstermemiştir. Lamivudin insanlarda elde edilene benzer maruziyet düzeylerinde gebe tavşanlara uygulandığında erken embriyonik letaliteyi indüklemekle birlikte, aynı durum sıçanlarda çok yüksek sistemik maruziyetlerde bile gözlenmemiştir.

Lamivudinle sıçan ve farelerde yürütülen uzun süreli karsinojenite çalışmalarında karsinojenik potansiyel saptanmamıştır.

Öte yandan, sıçanlarda klinik maruziyetin yaklaşık 60 katı ( $C_{maks}$ 'a dayalı olarak) maruziyet düzeylerinde embriyonik kayıp kanıtı mevcut değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sukroz  
Propilen glikol  
Metil parahidroksibenzoat  
Propil parahidroksibenzoat  
Çilek aroması  
Muz aroması  
Sodyum sitrat  
Sitrik asit (susuz)  
Saf su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay.

Şişeyi açtıktan 1 ay sonra kullanmayınız, atınız.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Şişe

Opak, beyaz, yuvarlak, 240ml, renklendirici olarak titanyum dioksit, kaydırıcı olarak çinko stearat içeren HDPE reçinesi şişe.

Kapak

İki parçalı çocuk kilitli, iç tarafında pigment olmayan, polipropilen veya polietilenden yapılmış dış tarafında beyaz pigment olan kapaktır.

Dozaj aleti

Orta yoğunluklu polietilenden yapılmış şırıngadır.

### **6.6 Beşeri 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Adı : GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Adresi : Büyükdere cad. No.173 1.Levent Plaza B Blok 34394 Levent/İstanbul.  
Tel no : 0212 3394400  
Faks no :0212 3394500

## **8. RUHSAT NUMARASI**

108/39

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ VE RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.8.2000  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

04/18.07.2013/ GDS12