

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPIVIR 10 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Lamivudin 10 mg/mL

Yardımcı madde(ler):

Sukroz: 200 mg/mL

Metil parahidroksibenzoat: 1,5 mg/mL

Propil parahidroksibenzoat: 0,18 mg/mL

Sitrik asit (susuz): 1 mg/mL

Yapay çilek aroması: 0,80 mg/mL

Yapay muz aroması: 0,60 mg/mL

Sodyum sitrat: 11 mg/mL

pH ayarlayıcı (NaOH/HCl): pH 6'ya kadar

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Renksizden açık sarıya değişen şeffaf çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EPIVIR, diğer antiretroviral ilaçlarla kombinasyonu halinde HIV ile enfekte erişkinlerin ve çocukların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Erişkinler, adölesanlar ve çocuklar (en az 25 kg vücut ağırlığında):

Önerilen EPIVIR dozu günde 300 mg'dır. Bu doz günde iki kez 150 mg (15 mL) ya da günde bir kez 300 mg (30 mL) şeklinde uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Çocuklar (25 kg vücut ağırlığının altında):

Bir yaş ve üzeri çocuklar: Önerilen doz günde iki kez 0,5 mL/kg (5 mg/kg) veya günde bir kez 1 mL/kg (10 mg/kg)'dır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Üç aylık ila bir yaşındaki çocuklar: Önerilen doz günde iki kez 0,5 mL/kg (5 mg/kg)'dır. Eğer günde iki kez rejimi uygulanabilir değilse, günde bir kez rejimi (10 mg/kg/gün) düşünülebilir. Bu popülasyonda günde bir kez rejimi ile verilerin çok sınırlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4, 5.1 ve 5.2).

Günde iki kez doz uygulaması rejiminden günde bir kez doz uygulaması rejimine geçen hastalar, günde iki kez alınan son dozdan yaklaşık 12 saat sonra önerilen dozu (yukarıda tarif edildiği gibi) almalı, ardından yaklaşık 24 saatte bir önerilen tek günlük dozu almaya devam etmelidir (yukarıda tarif edildiği gibi). Günde iki kez alınan doz rejimine geri dönüldüğünde hastalar, günde iki kez alınan önerilen dozu, günde bir kez alınan son dozdan yaklaşık 24 saat sonra almalıdır.

Uygulama şekli:

EPIVIR yiyecek ile veya yiyeceksiz alınabilir. Tablet formunu tercih edenler (en az 14 kg vücut ağırlığında) için EPIVIR'in tablet formu da mevcuttur.

EPIVIR'in tablet ve oral çözelti formunu değişimli kullanan hastalar formülasyona uygun doz önerilerini takip etmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta-şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda düşük klirensle ilgili olarak lamivudin plazma seviyeleri (EAA) artar (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle kreatinin klirensi 50 ml/dk'dan az olan hastalar için doz rejimi aşağıda tablodaki gibi azaltılmalıdır.

Önerilen Doz Rejimleri – Erişkinler, adölesanlar ve çocuklar (en az 25 kg vücut ağırlığında):

Kreatinin klirensi (mL/dk)	Birinci doz	İdame dozu
≥50	300 mg (30 mL) veya 150 mg (15 mL)	Günde bir kez 300 mg (30 mL) veya Günde iki kez 150 mg (15 mL)
30 ila <50	150 mg (15 mL)	Günde bir kez 150 mg (15 mL)
15 ila <30	150 mg (15 mL)	Günde bir kez 100 mg (10 mL)
5 ila <15	150 mg (15 mL)	Günde bir kez 50 mg (5 mL)
<5	50 mg (5 mL)	Günde bir kez 25 mg (2,5 mL)

Böbrek yetmezliği olan çocuklarda lamivudin kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da kreatinin klirensi ve lamivudin klirensinin benzer şekilde ilişkili olduğu varsayımına dayanarak, böbrek yetmezliği olan çocuklarda kreatinin klirensine bağlı olarak erişkinlerle aynı oranda azaltılması önerilir. EPIVIR 10 mg/ml oral çözelti böbrek yetmezliği olan 3 aydan büyük ve vücut ağırlığı 25 kg'ın altında olan çocuklarda doz ayarlaması yapılabilmesi için en uygun formülasyondur.

Önerilen Doz Rejimleri – 3 aydan büyük ve vücut ağırlığı 25 kg’ın altında olan çocuklar:

Kreatinin klirensi (mL/dk)	Birinci doz	İdame dozu
≥50	10 mg/kg veya 5 mg/kg	Günde bir kez 10 mg/kg 5 mg/kg günde iki kez
30 ila <50	5 mg/kg	5 mg/kg günde bir kez
15 ila <30	5 mg/kg	3,3 mg/kg günde bir kez
5 ila <15	5 mg/kg	1,6 mg/kg günde bir kez
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg günde bir kez

Karaciğer yetmezliği:

Orta-şiddetli hepatik yetmezliği bulunan hastalarla elde edilen veriler lamivudin farmakokinetiğinin karaciğer disfonksiyonundan önemli ölçüde etkilenmediğini göstermektedir. Orta-şiddetli hepatik yetmezliği bulunan hastalarda renal yetmezlik eşlik etmediği sürece doz ayarlaması gerekmez .

Pediyatrik popülasyon:

3 aylıktan küçük çocuklar: Eldeki sınırlı veriler, spesifik dozaj önerilerinde bulunmak için yeterli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik 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 edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

EPIVIR 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

Antiretroviral tedavi ile etkin viral supresyonun cinsel temasla bulaşma riskini ciddi ölçüde azalttığı kanıtlanmış olsa da rezidüel risk göz ardı edilemez. Bulaşmanın engellenebilmesi için ulusal kılavuzlara uygun önlemler alınmalıdır.

EPIVIR’in monoterapi olarak kullanılması önerilmemektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlar:

EPIVIR veya diğer antiretroviral tedavilerden birini kullanan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonları ortaya çıkabilir. Bu nedenle, hastalar HIV enfeksiyonunun tedavisinde tecrübeli hekimler tarafından yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdırlar.

Böbrek bozukluğu:

Orta-şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda, azalan klirensle bağlı olarak lamivudinin terminal plazma yarılanma ömrü artar. Bu nedenle, doz ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Üçlü nükleozit tedavisi:

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

Pankreatit:

Pankreatit vakaları seyrek görülmüştür. Bununla birlikte, bu vakaların antiretroviral tedaviye veya altta yatan HIV hastalığına bağlı olup olmadığı açık değildir. Hastalarda pankreatit oluşumunu düşündüren klinik işaretleri, belirtileri veya laboratuvar değerlerinde anormallik olması durumunda EPIVIR tedavisi derhal durdurulmalıdır.

İn utero maruziyet sonrası mitokondriyal fonksiyon bozukluğu:

Çoğunlukla stavudin, didanozin ve zidovudin olmak üzere, nükleozit ve nükleotit analogları mitokondriyal fonksiyonu değişik derecelerde etkileyebilir. HIV negatif bebeklerin *in utero* ve/veya postnatal olarak nükleozit analoglarına maruz kalmaları halinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir ve bu durum daha çok zidovudin içeren tedavi rejimleri ile ilişkilendirilmiştir. Bildirilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi). Bu reaksiyonlar sıklıkla geçici olmuştur. Geç ortaya çıkan bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) nadiren bildirilmiştir. Bu gibi nörolojik bozuklukların geçici veya kalıcı olup olmadığı şu anda bilinmemektedir. Nükleozit ve nükleotit analoglarına *in utero* olarak maruz kalan, özellikle özellikle nörolojik bulgular olmak üzere, bilinmeyen etiyolojiye bağlı ciddi klinik bulgular sergileyen çocukların hepsi için bu bulgular yönünden değerlendirilmelidir. Bu bulgular, HIV'nin dikey geçişini önlemek amacıyla hamile kadınlarda antiretroviral tedavi kullanılmasıyla ilgili mevcut ulusal önerileri etkilememektedir.

Kilo alımı ve metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi sırasında kiloda ve kan lipidlerinin ve glukozunun düzeylerinde artış görülebilir. Bu tür değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam tarzı ile ilişkili olabilir. Kilo artışı için bu durumu herhangi bir özel tedavi ile ilişkilendiren güçlü bir kanıt bulunmasa da lipidler için bazı vakalarda tedavinin etkisine dair kanıt bulunmaktadır. Kan lipidlerinin ve glukozunun takibi mevcut HIV tedavi kılavuzları referans alınarak yapılmalıdır. Lipit bozuklukları klinik açıdan uygun olduğu şekilde kontrol edilmelidir.

İmmün reaktivasyon sendromu:

Kombinasyon antiretroviral tedavisi (KART) başlangıcında şiddetli bağışıklık sistemi yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara ya da semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar KART'nin başlangıcından sonraki ilk birkaç hafta ya da ay içinde görülmüştür. İlişkili örnekler arasında sitomegalovirüs retinit, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis carinii* pnömonisi (sıklıkla PCP olarak bilinen) yer alır. Herhangi bir enflamatuvar semptom gecikmeksizin değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır. İmmün rekonstitüsyon durumunda otoimmün hastalıkların (örneğin, Graves hastalığı ve otoimmün hepatit) meydana geldiği de bildirilmiştir. Diğer yandan, bildirilen ortaya çıkış süresi daha değişkendir bu olaylar tedavi başlatıldıktan aylar sonra da meydana gelebilir.

Karaciğer hastalığı:

Lamivudin eş zamanlı olarak HIV ve HBV'nin tedavisi için kullanılıyorsa, lamivudinin hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmasına ilişkin ilave bilgiler ZEFFIX ürününe ait Kısa Ürün Bilgisinde mevcuttur.

Kombinasyon antiretroviral tedavisi ile tedavi edilen kronik hepatit B veya C hastaları, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül olan hepatik advers olaylar açısından artmış risk altındadır. Hepatit B veya C için eş zamanlı antiviral tedavi durumunda lütfen bu tıbbi ürünlerin ilgili ürün bilgilerine de bakınız.

Hepatit B virüsüyle koenfekte olan hastalarda eğer EPIVIR tedavisi kesilirse, lamivudinin kesilmesi akut hepatit alevlenmesiyle sonuçlanabileceğinden, karaciğer fonksiyon testlerinin ve HBV replikasyonu belirteçlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir (ZEFFIX ürününe ait Kısa Ürün Bilgisine bakınız).

Kronik aktif hepatit de dahil olmak üzere, önceden mevcut karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda kombinasyon antiretroviral tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonu bozukluklarının sıklığı artar ve bu hastalar standart uygulamaya uygun şekilde izlenmelidir. Bu gibi hastalarda karaciğer hastalığının kötüleşmesine dair kanıt olması halinde tedaviye ara verilmesi veya tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Osteonekroz:

Etiyolojisinin çok faktörlü olduğu düşünülse de (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünosupresyon, yüksek vücut kitle indeksi), özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya kombinasyon antiretroviral tedaviye (KART) uzun süre maruz kalan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Hastalara; eklem ağrısı ve acısı, eklem sertliği veya hareket etmede güçlük yaşamaları halinde hekime başvurmaları tavsiye edilmelidir.

İlaç etkileşimleri:

EPIVIR, lamivudin içeren başka herhangi bir tıbbi ürünle veya emtrisitabin içeren tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Lamivudin ve kladribin kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, EPIVIR'in oral çözeltisini kullanan çocuklarda, tablet formülasyonunu kullanan çocuklara kıyasla, daha düşük oranda virolojik supresyon ve daha sık viral direnç bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1 ARROW çalışması).

Çocuklarda mümkün olduğunca sadece tablet antiretroviral rejimi uygulanmalıdır. Sorbitol içeren ilaçlar ile eş zamanlı uygulanan EPIVIR oral çözeltisi sadece tablet rejiminin kullanılmadığı ve tedavinin faydalarının, daha düşük virolojik supresyon dahil, olası risklerden fazla olması durumunda kullanılmalıdır. EPIVIR'in kronik olarak uygulanan, sorbitol içeren ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda HIV-1 viral yükünün daha sık izlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışılmamış olmasına karşın, aynı etki diğer ozmotik etkili polialkoller veya monosakkarit alkoller (örneğin; ksilitol, mannitol, laktitol, maltitol) ile de beklenebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler:

EPIVIR; günde iki kez 15 mL olarak alındığında her dozunda 3 g, günde bir kez 30 mL olarak alındığında her dozunda 6 g sukroz içerir. Bu durum, diyabet hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Dişlere zararlı olabilir.

EPIVIR, içerdiği metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat nedeniyle alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

EPIVIR, her 15 mL dozunda 39 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yürütülmüştür.

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

Trimetoprim/sülfametoksazol 160 mg/800 mg uygulanması, trimetoprim bileşeni nedeniyle, lamivudin maruziyetinde %40 artışa neden olur; sülfametoksazol bileşeni etkileşim göstermemiştir. Bununla birlikte, hastada böbrek bozukluğu yoksa, lamivudin için doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 4.2). Lamivudin, trimetoprim veya sülfametoksazolun farmakokinetiği üzerinde etkili değildir. Birlikte kullanımın gerektiği durumlarda hastalar klinik açıdan takip edilmelidir. *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) ve toksoplazmoz tedavisinde yüksek dozda ko-trimoksazol ile EPIVIR'in beraber uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Lamivudin öncelikle aktif organik katyonik sekresyonla elimine edilir. İlaç etkileşimleri ihtimali, özellikle trimetoprim gibi ana eliminasyon yolu organik katyonik transport sistemi aracılığı ile böbreklerden aktif sekresyon olan tıbbi ürünlerle lamivudin aynı zamanda uygulandığında düşünülmelidir. Diğer tıbbi ürünler (örneğin; ranitidin, simetidin) yalnızca kısmen bu mekanizma ile elimine edilir ve bunların lamivudin ile etkileşimleri gösterilmemiştir. Zidovudin gibi nükleozit analogları (örneğin, didanozin) bu mekanizma ile elimine edilmemektedir ve lamivudinle etkileşimleri muhtemel değildir.

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).

Benzerlikleri nedeniyle, EPIVIR emtrisitabin gibi diğer sitidin analogları ile eş zamanlı uygulanmamalıdır. Ayrıca, EPIVIR, lamivudin içeren diğer tıbbi ürünlerle birlikte alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

İn vitro koşullarda lamivudin, kladribinin hücre içi fosforilasyonunu inhibe ederek klinik ortamda kombinasyon kullanımı ile kladribin etkililiğinde potansiyel kayıp riskine neden olmaktadır. Bazı klinik bulgular da lamivudin ile kladribin arasında olası bir etkileşime işaret etmektedir. Dolayısıyla, lamivudin ile kladribinin eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Lamivudin CYP3A yolu ile metabolize olmaz; dolayısıyla, bu yolla metabolize olan ilaçlar (örneğin, Pİ'ler) ile etkileşim gelişmesi beklenilmez.

Erişkinlerde sorbitol çözeltisiyle (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) birlikte tek doz 300 mg lamivudin oral çözeltisi birlikte uygulandığında lamivudin maruziyetinde (AUC_{∞}) doza bağlı olarak %14, %32 ve %36 düşüş ve lamivudinin C_{max} değerinde %28, %52 ve %55 düşüş olmuştur. Mümkünse, lamivudinin sorbitol veya diğer ozmotik etkili polialkoller veya monosakkarit alkoller (örneğin; ksilitol, manntiol, laktitol, maltitol) içeren tıbbi ürünlerle birlikte kronik kullanımından kaçınınız. Kronik birlikte uygulamadan kaçınmak mümkün değilse, HIV-1 viral yükü izlemesini sıklaştırmayı düşününüz (bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara EPIVIR kullanımını sırasında etkin doğum kontrolü önerilmelidir.

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.

EPIVIR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Genel kural olarak, gebe kadınlarda HIV enfeksiyonunun tedavisi ve dolayısıyla yenidoğana dikey HIV aktarımı riskinin azaltılması için antiretroviral ajanların kullanımına karar verilirken hayvanlardan elde edilen verilerin yanı sıra gebe kadınlardaki klinik deneyim de göz önünde bulundurulmalıdır. Lamivudin ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları tavşanlarda erken embriyonik dönem ölümlerinde artış göstermiş, ancak aynı bulgu sıçanlarda söz konusu olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda lamivudinin plasenta ile aktarımı olduğu gösterilmiştir.

Gebe kadınlarda gebeliğin ilk üç aylık döneminden 1000'in üzerindeki sonuç ve gebeliğin ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerinden 1000'in üzerindeki sonuç, herhangi bir malformatif ve fetal/neonatal etkiye işaret etmemektedir. Klinik ihtiyaç durumunda EPIVIR gebelik süresince kullanılabilir. Bu verilere dayanılarak insanlarda malformatif risk olası değildir.

Hepatit ile ko-enfekte olan ve lamivudin tedavisi görürken gebe kalan kadınlarda, lamivudin tedavisinin sonlandırılmasıyla hepatitin tekrarlama olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Mitokondriyal disfonksiyon:

In vitro ve *in vivo* olarak, nükleozit ve nükleotit analoglarının değişen derecelerde mitokondriyal hasara neden olduğu gösterilmiştir. *In utero* veya post-natal dönemde nükleozit analoglarına maruz kalan HIV-negatif bebeklerde mitokondriyal disfonksiyona dair raporlar vardır (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Oral uygulamayı takiben lamivudin serumda bulunan seviyelerine benzer konsantrasyonlarda insan sütüyle atılmıştır. HIV tedavisi gören 200'den fazla anne/çocuk çiftinden elde edilen verilere göre, HIV tedavisi alan anne tarafından emzirilen bebeklerde lamivudin serum konsantrasyonları çok düşüktür (annedeki serum konsantrasyonunun %4'ünden az) ve emzirilen bebekler 24 haftalık olana kadar kademeli bir şekilde gözlemlenemez seviyelere düşmektedir. 3 aydan küçük bebeklere uygulandığında lamivudinin güvenliliğine dair veri bulunmamaktadır. HIV bulaşmasını önlemek için, HIV ile enfekte kadınların bebeklerini hiçbir koşul altında emzirmemeleri önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar lamivudinin fertilite üzerinde hiçbir etkisini göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EPIVIR'in araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, HIV hastalığının EPIVIR ile tedavisi sırasında bildirilmiştir.

Tedavi ile en azından potansiyel bağlantısı olduğu düşünülen advers reaksiyonlar; vücut sistemi, organ sınıfı ve mutlak sıklığa göre aşağıda listelenmiştir. İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklıklara göre sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Nötropeni ve anemi (ikisi de nadiren şiddetli), trombositopeni

Çok seyrek: Saf eritrosit aplazisi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Laktik asidoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, insomnia

Çok seyrek: Periferik nöropati (veya parestezi)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, nazal semptomlar

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma, karın ağrısı veya kramplar, diyare

Seyrek: Pankreatit, serum amilaz düzeyinde artış

Hepato-bilier hastalıkları

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

Seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, alopesi
Seyrek : Anjioödem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, kas bozuklukları
Seyrek: Rabdomiyoliz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Halsizlik, kırıklık, ateş

Antiretroviral tedavi sırasında kan lipitlerinin ve glukozunun seviyeleri ile kiloda artış gerçekleşebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kombinasyon antiretroviral tedaviye (KART) başlandığı sırada şiddetli immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. İmmün reaktivasyon durumunda otoimmün hastalıklar da (örneğin; Graves hastalığı, otoimmün hepatit) rapor edilmiştir, ancak ortaya çıkma zamanlaması daha değişkendir ve bu olaylar tedaviye başladıktan aylar sonra gerçekleşebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Özellikle genel olarak kabul gören risk faktörleri bulunan, ilerlemiş HIV hastalığı olan veya kombinasyon antiretroviral tedaviye uzun süreli maruz kalan kişilerde osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bu durumun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

ARROW çalışmasına (COL105677) 3 ay ila 17 yaşında, HIV ile enfekte 1206 pediyatrik hasta alınmış, bu hastaların 669'u günde bir kez veya iki kez abakavir ve lamivudin almıştır (bkz. Bölüm 5.1). Günde bir veya iki doz alan pediyatrik gönüllülerde, erişkinler ile karşılaştırıldığında, herhangi bir ek güvenlilik hususu tanımlanmamıştır.

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

Akut hayvan çalışmalarında çok yüksek doz seviyelerinde lamivudin uygulanması herhangi bir organ toksisitesi ile sonuçlanmamıştır. İnsanlarda akut aşırı doz alımının sonuçları ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu olgularda ölüm olmamıştır ve hastalar iyileşmiştir. Bu şekilde doz aşımını takiben herhangi bir spesifik bulgu veya semptom tanımlanmamıştır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiviraller, nükleozit ve nükleotit revers transkriptaz inhibitörleri

ATC kodu: J05AF05

Etki mekanizması:

Lamivudin, insan immün yetmezlik virüsüne (HIV) ve hepatit B virüsüne (HBV) karşı etkili olan bir nükleozit analogudur. Hücre içinde metabolize olarak etkin molekül lamivudin 5'-trifosfata dönüşür. Başlıca etki şekli viral ters transkripsiyonun zincir sonlandırıcılığıdır. Trifosfat, *in vitro* ortamda HIV-1 ve HIV-2 replikasyonuna karşı selektif inhibitör aktiviteye sahiptir ve ayrıca HIV'in zidovudine dirençli klinik izolatlarına karşı da etkilidir. *In vitro* ortamda lamivudin ve diğer antiretroviraller ile bir antagonistik etki görülmemiştir (test edilen ajanlar: abakavir, didanozin, nevirapin, zidovudin).

Direnç:

Lamivudine karşı HIV-1 direnci, viral ters transkriptazın (RT) aktif bölgesine yakın M184V amino asit değişimi gelişimini içerir. Bu varyant hem *in vitro* koşullarda hem de lamivudin içeren antiretroviral tedavi uygulanan HIV-1 ile enfekte hastalarda ortaya çıkar. M184V mutantları lamivudine büyük oranda azalmış duyarlılık gösterir ve *in vitro* ortamda viral replikatif kapasitelerinin azaldığı görülür. *In vitro* çalışmalar, zidovudine dirençli virüs izolatlarının eş zamanlı olarak lamivudine direnç kazandıklarında zidovudine duyarlı hale gelebileceğine işaret etmektedir. Bu bulguların klinik önemi tam olarak tanımlanmış değildir.

In vitro veriler, M184V oluşumuna rağmen antiretroviral rejiminde lamivudine devam edilmesinin rezidüel antiretroviral aktivite sağlayabileceğine işaret etmektedir (muhtemelen viral bütünlüğün bozulması nedeniyle). Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Eldeki klinik veri oldukça sınırlıdır ve güvenilir sonuçlara varılmasını engellemektedir. Her halukarda, lamivudin tedavisinin idame ettirilmesi yerine duyarlı NRTİ'lerle tedaviye başlanması tercih edilmelidir. Bu nedenle, M184V mutasyonu varlığında lamivudin tedavisine devam edilmesi yalnızca başka NRTİ'lerle tedavinin mümkün olmadığı durumlarda tercih edilmelidir.

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

In vitro olarak lamivudin periferik kan lenfositlerine, mevcut 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Klinik çalışmalarda, lamivudin ile beraber alınan zidovudinin HIV-1 viral yükünü azalttığı ve CD4 hücre sayısını artırdığı gösterilmiştir. Klinik sonlanım 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.

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

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

Başka antiretroviral ilaçlarla (abakavir, nevirapin/efavirenz ya da zidovudin) birlikte lamivudin alan pediatrik hastalardan elde edilen klinik çalışma verileri, pediatrik hastalarda gözlemlenen direnç profilinin, tespit edilen genotip yer değiştirmeleri ve bunların ilgili sıklığı açısından, erişkinlerde gözlemlenen profile benzer olduğunu göstermiştir.

Klinik çalışmalarda diğer antiretroviral oral çözeltilerle birlikte lamivudin oral çözeltisi alan çocuklarda, tablet alan çocuklarla karşılaştırıldığında, viral direnç daha sık gelişmiştir (bkz. Bölüm 5.2 ve pediatrik popülasyondaki klinik deneyimin tanımı (ARROW çalışması)).

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

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

Günde bir kez 100 mg lamivudinin kronik HBV enfeksiyonu olan erişkin hastaların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (klinik çalışmaların ayrıntıları için ZEFFIX ürününe ait Kısa Ürün Bilgisine bakınız). Buna karşın, HIV enfeksiyonunun tedavisi için yalnızca günlük 300 mg lamivudinin (diğer antiretroviral ajanlarla birlikte) etkili olduğu gösterilmiştir.

Lamivudin, HBV ile ko-enfekte HIV hastalarında özel olarak çalışılmamıştır.

Günde tek doz (günde bir kez 300 mg):

Bir klinik çalışmada, günde bir kez EPIVIR ve günde iki kez EPIVIR içeren rejimler arasında eşit etkililik olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, primer olarak HIV ile enfekte asemptomatik hastalardan oluşan antiretroviral naif popülasyondan (CDC sınıf A) elde edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

HIV ile enfekte pediatrik hastaların randomize, çok merkezli, kontrollü bir çalışmasında abakavir ve lamivudinin günde iki keze kıyasla günde bir kez doz uygulamasını içeren rejimin randomize bir karşılaştırması gerçekleştirilmiştir. ARROW çalışmasına (COL105677) 3 ay ila 17 yaşındaki 1206 pediatrik hasta kaydedilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü tedavi kılavuzlarındaki (bebeklerde ve çocuklarda HIV enfeksiyonunun antiretroviral tedavisi, 2006) ağırlık bandı doz uygulaması önerilerine göre bu hastalara dozlar verilmiştir. Günde iki kez abakavir ve lamivudini içeren bir rejimde 36 hafta sonrasında uygun bulunan 669 gönüllü en az 96 hafta süreyle ya günde iki kez doz uygulamasına devam edecek ya da günde bir kez abakavir ve lamivudin doz uygulamasına geçecek şekilde randomize edilmiştir. Belirtilmesi gereken bir husus olarak, bu klinik çalışmadan bir yaşın altındaki çocuklar için veri bildirilmemiştir. Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

ARROW çalışmasının günde iki keze kıyasla günde bir kez abakavir + lamivudin randomizasyonunda 48. hafta ve 96. haftadaki <80 kopya/mL plazma HIV-1 RNA değerine dayanan virolojik yanıt (gözlemlenen analiz)

	Günde iki kez N (%)	Günde bir kez N (%)
Hafta 0 (tedavide ≥36 hafta sonra)		
Plazma HIV-1 RNA <80 kopya/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Risk farkı (günde bir kez-günde iki kez)	-%4,8 (%95 GA -%11,5 ila +%1,9), p=0,16	
Hafta 48		
Plazma HIV-1 RNA <80 kopya/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Risk farkı (günde bir kez-günde iki kez)	-%1,6 (%95 GA -%8,4 ila +%5,2), p=0,65	
Hafta 96		
Plazma HIV-1 RNA <80 kopya/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Risk farkı (günde bir kez-günde iki kez)	-%2,3 (%95 GA -%9,3 ila +%4,7), p=0,52	

Bir farmakokinetik çalışmada (PENTA 15), 12 aylıktan küçük olan virolojik kontrol sağlanmış dört hasta günde iki kez abakavir + lamivudin oral çözeltiden günde bir kez rejimine geçiş yapmıştır. 48. haftada üç hastada viral yük tespit edilemez iken bir hastada plazmatik HIV-RNA 900 kopya/mL olmuştur. Bu gönüllülerde herhangi bir güvenlik endişesi gözlenmemiştir.

48. haftada ve ayrıca 96. haftada (ikincil sonlanma noktası) <80 kopya/mL şeklindeki birincil sonlanma noktası için -%12 olan önceden belirlenmiş eşit etkililik marjında ve test edilen diğer tüm eşiklerde (<200 kopya/mL, <400 kopya/mL, <1000 kopya/mL) (tümü bu eşit etkililik marjı dahilindedir) günde bir kez abakavir + lamivudin doz uygulaması grubunun günde iki kez grubu ile eşit olduğu gösterilmiştir. Günde iki kez karşısında günde bir kez uygulamanın heterojenliğine yönelik alt grup analizi testleri randomizasyonda cinsiyet, yaş veya viral yükün herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Sonuçlar, analiz yöntemi fark etmeksizin eşit etkililiği desteklemiştir.

Günde bir kez ve günde iki kez dozlarına randomizasyon sırasında (0. hafta), önceden tablet formülasyonunu kullanmış olan hastalarda herhangi bir çözelti formülasyonunu herhangi bir zamanda kullanan hastalara göre viral yük supresyonu daha yüksek olmuştur. Bu farklılıklar çalışılan tüm yaş gruplarında gözlemlenmiştir. Tablet ve çözelti arasındaki supresyon oranı farklılığı günde bir kez dozunda 96. haftaya kadar devam etmiştir.

ARROW çalışmasının günde iki keze kıyasla günde bir kez abakavir + lamivudin randomizasyonunda <80 kopya/mL plazma HIV-1 RNA'sı olan gönüllerinin dağılımı: Formülasyona göre altgrup analizi

	Günde iki kez <80 kopya/mL plazma HIV-1 RNA: n/N (%)	Günde bir kez <80 kopya/mL plazma HIV-1 RNA: n/N (%)
0. hafta (36 hafta tedavi sonrasında)		
Herhangi bir zamanda herhangi bir çözelti verilmiş	14/26 (54)	15/30 (50)
Tüm süreç boyunca sadece tablet verilmiş	236/305 (77)	222/305 (73)
96. hafta		
Herhangi bir zamanda herhangi bir çözelti verilmiş	13/26 (50)	17/30 (57)
Tüm süreç boyunca sadece tablet verilmiş	221/300 (74)	213/301 (71)

Genotipik direnç analizi >1000 kopya/mL plazma HIV-1 RNA örneklerinde yürütülmüştür. Diğer antiretroviral çözeltilerle birlikte lamivudin çözeltisi alan hastalarda, benzer dozları tablet formunda alanlarla karşılaştırıldığında, daha fazla direnç vakası tespit edilmiştir. Bu durum, bu hastalarda gözlemlenen daha düşük antiviral supresyon oranıyla uyumludur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Lamivudin gastrointestinal sistemden iyi emilir ve oral lamivudinin yetişkinlerdeki biyoyararlanımı normalde %80 ile %85 arasındadır. Oral uygulamayı takiben, maksimum serum konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşmada ortalama süre (t_{maks}) yaklaşık bir saattir. Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir çalışmadan elde edilen verilere göre, günde iki kez 150 mg terapötik doz seviyelerinde, plazmadaki ortalama (CV) kararlı durum lamivudin C_{maks} ve C_{min} sırasıyla 1,2 mikrogram/mL (%24) ve 0,09 mikrogram/mL (%27) olmuştur. 12 saatlik doz aralığında ortalama (CV) EAA 4,7 mikrogram.sa/mL (%18) olmuştur. Günde bir kez 300 mg tedavi dozunda, ortalama (CV) kararlı durum C_{maks} , C_{min} ve 24 saatlik EAA sırasıyla 2,0 mikrogram/mL (%26), 0,04 mikrogram/mL (%34) ve 8,9 mikrogram.sa/mL (%21) olmuştur.

Lamivudinin yemeklerle birlikte alınması t_{maks} 'ta bir gecikmeye ve C_{maks} 'ta düşmeye (%47 azalma) neden olmaktadır. Buna karşın, lamivudinin emilimi (EAA esas alındığında) etkilenmez. Yemeklerle alınacağı zaman bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Ezilmiş tabletlerin az miktarda yarı-katı yiyecek veya sıvılarla birlikte alınmasının farmasötik kalite üzerinde etkisi olması beklenmediğinden klinik etkililiği de etkilemesi beklenmez. Bu sonuç, hastanın tabletin tamamını ezdiği ve hemen yuttuğu varsayıldığında fizikokimyasal ve farmakokinetik verilere dayandırılmaktadır.

Zidovudinin birlikte uygulanması zidovudin maruziyetinde %13'lük ve pik plazma seviyelerinde %28'lik artışa neden olur. Bunun hasta güvenliliği açısından önemli olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmemektedir.

Dağılım:

İntravenöz çalışmalarda, ortalama dağılım hacmi 1,3 L/kg'dir. Lamivudinin ortalama sistemik klirensi, büyük oranda organik katyonik taşıyıcı sistem aracılığıyla renal klirensle (>%70) olmak üzere, yaklaşık 0,32 l/sa/kg'dır.

Lamivudinin terapötik doz aralığı üzerinde farmakokinetiği doğrusaldır ve majör plazma proteini albümine bağlanması sınırlıdır (in vitro çalışmalarda serum albümine < %16 - %36).

Lamivudinin 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 olmuştur. Geçişin gerçek boyutu ve bunun klinik açıdan herhangi bir anlamı olup olmadığı bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Oral uygulamadan sonra lamivudinin plazmadaki yarılanma ömrü 18 ila 19 saattir ve aktif kısım olan intraselüler lamivudin trifosfatın hücre içinde daha uzun terminal yarılanma ömrüne sahiptir (16 ila 19 saat). Sağlıklı 60 yetişkin gönüllüde günde 1 kez 300 mg lamivudin uygulamasının, günde 2 kez 150 mg lamivudin uygulamasıyla kararlı durumda intraselüler trifosfat EAA₂₄'sı ve C_{maks}'ı yönünden farmakokinetik olarak eşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Lamivudin değişime uğramadan büyük oranda böbrek yoluyla atılır. Lamivudin ve diğer tıbbi ürünler arasındaki advers ilaç etkileşimleri ihtimali, lamivudinin sınırlı karaciğer metabolizmasına (%5-10) ve plazma proteinlerine düşük oranda bağlanmasına bağlı olarak düşüktür.

Eliminasyon:

Böbrek bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, lamivudin eliminasyonunun böbrek fonksiyonu bozukluğundan etkilendiğini gösterilmiştir. Kreatinin klirensi <50 mL/dk olan hastalar için önerilen dozaj rejimi "Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi" başlığında gösterilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Ko-trimoksazolün bileşenlerinden biri olan trimetoprimle olan etkileşim terapötik dozlarda lamivudin maruziyetinde %40'lık bir artışa sebep olmaktadır. Bu durum, hastada ayrıca böbrek yetmezliği yoksa, doz ayarlaması gerektirmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.2). Böbrek yetmezliği olan hastalarda lamivudinle birlikte ko-trimoksazol kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar: Lamivudinin mutlak biyoyararlanımı (yaklaşık %58-66) 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda azalmıştır. Çocuklarda diğer antiretroviral tabletler ile birlikte verilen tabletlerin uygulanması sonucunda diğer antiretroviral oral çözeltiler ile birlikte verilen oral çözeltiliye kıyasla daha yüksek EAA_∞ ve C_{maks} değerleri gözlenmiştir. Önerilen dozaj rejimine göre lamivudin oral çözelti alan çocuklar, erişkinlerde gözlenen değerler aralığında plazma lamivudine maruziyetine ulaşmaktadır. Önerilen dozaj rejimine göre lamivudin oral tablet alan çocuklar, lamivudin oral çözelti alan çocuklardan daha yüksek plazma lamivudine maruziyetine ulaşmaktadır çünkü tablet formülasyonu ile daha yüksek mg/kg dozları uygulanmaktadır ve

tablet formülasyonun biyoyararlanımı daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.2). Gerek oral çözelti gerekse tablet formülasyonları ile gerçekleştirilen pediyatrik farmakokinetik çalışmalar, günde bir kez doz uygulamasının aynı toplam günlük dozda günde iki kez doz uygulamasına eşdeğer EAA₀₋₂₄ sağladığını göstermiştir.

Üç aylıktan daha küçük hastalar için sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur. Bir haftalık yenidoğanlarda lamivudine oral klirensi, pediyatrik hastalar ile karşılaştırıldığında, azalmıştır ve bu durum olasılıkla olgunlaşmamış böbrek fonksiyonuna ve değişken emilime bağlıdır. Dolayısıyla, benzer erişkin ve pediyatrik maruziyeti elde etmek için yenidoğanlarda uygun doz 4 mg/kg/gün şeklindedir. Glomerüler filtrasyon hesaplamaları, benzer erişkin ve pediyatrik maruziyete ulaşmak için altı haftalık ve daha büyük çocuklarda uygun dozun 8 mg/kg/gün olabileceğini düşündürmektedir.

Farmakokinetik veriler, 12 yaşın altındaki çocukların kaydedildiği üç farmakokinetik çalışmadan (PENTA 13, PENTA 15 ve ARROW PK alt çalışması) elde edilmiştir. Veriler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Çalışmalarda günde bir kez ve günde iki kez oral uygulama için kararlı durum plazma lamivudin EAA (0-24) (mikrogram.sa/mL) değeri ve istatistiksel karşılaştırmaların özeti

Çalışma	Yaş grubu	Lamivudin 8 mg/kg günde bir kez doz uygulaması Geometrik ortalama (%95 GA)	Lamivudin 4 mg/kg günde iki kez doz uygulaması Geometrik ortalama (%95 GA)	Günde iki kez karşısında günde bir kez karşılaştırması GLS Ortalama Oranı (%90 GA)
ARROW PK alt çalışması 1. kısım	3 ila 12 yaş (N=35)	13,0 (11,4, 14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 ila 12 yaş (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	3 ila 36 ay (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

PENTA 15 çalışmasında, günde iki kez rejiminden günde bir kez rejimine geçiş yapan 12 aylıktan daha küçük dört gönüllünün geometrik ortalama plazma lamivudin EAA(0-24) (%95 GA) değeri (bkz. Bölüm 5.1) günde bir kez doz uygulamasında 10,31 (6,26, 17,0) mikrogram.sa/mL ve günde iki kez doz uygulamasında 9,24 (4,66, 18,3) mikrogram.sa/mL bulunmuştur.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üstünde farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek bozukluğu:

Böbrek bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, lamivudin eliminasyonunun böbrek fonksiyonu bozukluğundan etkilendiğini göstermiştir. Kreatinin klirensi <50 mL/dk

olan hastalar için önerilen dozaj rejimi “Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi” başlığında gösterilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer bozukluğu:

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

Gebelik:

Oral uygulamayı takiben gebeliğin geç dönemlerinde lamivudin farmakokinetiği hamile olmayan yetişkinlerdekine benzer olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan toksisite çalışmalarında lamivudinin yüksek dozlarda uygulanması herhangi bir majör organ toksisitesiyle ilişkilendirilmemiştir. En yüksek doz seviyelerinde, nadiren karaciğer ağırlığında azalmayla birlikte karaciğer ve böbrek fonksiyon indikatörlerinde minör etkiler gözlemlenmiştir. Klinik olarak anlamlı etkileri kırmızı kan hücre sayısında azalma ve nötropeni olmuştur.

Lamivudin bakteriyel testlerde mutajenik olmamıştır, fakat diğer birçok nükleozit analogu gibi, *in vitro* sitojenik deneyde ve fare lenfoma deneyinde aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Lamivudin, *in vivo* olarak beklenen klinik plazma düzeylerinin 40-50 kat fazlası plazma konsantrasyonları veren dozlarda uygulandığında genotoksik olmamıştır. Lamivudin *in vitro* mutajenik aktivitesi *in vivo* deneylerle doğrulanmadığı için, tedavi dozlarında genotoksik tehlike olmayacağı kabul edilir.

Maymunlarla gerçekleştirilen bir transplasental genotoksisite çalışmasında, insan eşdeğerindeki maruziyetlerde tek başına zidovudin ile zidovudin ve lamivudin kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, rahim içinde bu kombinasyona maruz kalan fetüslerde çoklu fetal organlara nükleozit analogu-DNA yerleşmesinin daha yüksek oranda olduğunu ortaya koymuş ve sadece zidovudine maruz kalanlara kıyasla daha fazla telomer kısalması olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Lamivudinle fareler ve sıçanlarda yapılan uzun dönem oral karsinojenite çalışmaları insanlar için herhangi bir karsinojenik potansiyel olmadığını göstermiştir.

Sıçanlarda yürütülen bir fertilité çalışmasında lamivudinin erkek veya dişi fertilitésini üzerinde etkisi olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Metil parahidroksibenzoat

Propil parahidroksibenzoat

Sitrik asit (susuz)

Propilen glikol

Sodyum sitrat

Yapay çilek aroması
Yapay muz aroması
pH ayarlayıcı (NaOH/HCl)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. İlk açıldıktan bir ay sonra kalan kısım atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

EPIVIR oral çözelti; 240 mL, çocuklar için emniyet kapaklı polietilen şişede sunulmaktadır. Şişe ile birlikte 10 mL'lik bir dozlama şırıngası bulunmaktadır.

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 Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Aşağıda sıralanan ifadeler kutuda bulunan dozaj şırıngasının kullanımını tarif etmek amacıyla EPIVIR'in kullanma talimatı içinde verilmiştir:

1. Şırıngadan/adaptörden streç filmi ayırınız.
2. Adaptörü şırıngadan ayırınız.
3. **Şişenin kapağını açınız.** Kapağı atmayınız.
4. Şişeyi sıkıca tutunuz. **Plastik adaptörü şişenin boynundan içeriye itiniz.**
5. **Şırıngayı** adaptörün içine iyice **sokunuz.**
6. Şişeyi baş aşağı getiriniz.
7. Şırınga tam dozunuzun ilk kısmını alana kadar **şırınganın pompasını doğru miktara getiriniz.**
8. Şişeyi düz çevirip **şırıngayı adaptörden çıkartınız.**
9. Şırınganın içindeki miktarı şırıngayı yanağınıza doğru eğerek **yavaşça boşaltınız.** Yutmanıza zaman tanımak için **yavaş davranınız.** Boğazınızın gerisine doğru ve sert uygulama yapmak sıvının boğazınıza takılmasına ve boğulmanıza neden olabilir
10. Tam dozunuzu alana dek **5. ila 9. adımları tekrar ediniz.** Örneğin, almanız gereken doz 15 mL ise bir tam ve bir yarım enjektör dolusu ilaç almanız gerekecektir.
11. **Şırıngayı şişeden çıkarınız** ve temiz su ile iyice **yıkayınız.** Yeniden kullanmadan önce tamamen kurumasını bekleyiniz.
12. Adaptörü yerinde bırakarak şişenin kapağını **sıkıca kapatınız.**

İlk kez açtıktan 1 ay sonra çözeltinin kalan kısmını atınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza B Blok
34394 1. Levent/İstanbul
Telefon: 0 212 339 44 00
Faks: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

100/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12.12.1996
Ruhsat yenileme tarihi: 22.07.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ