

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEDOVİR 5 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir ml oral çözeltide:

Etkin madde:

Lamivudin 5 mg

Yardımcı maddeler:

USP Şeker (Sukroz) 200 mg

Sodyum sitrat dihidrat 2,57 mg

Metil paraben (E218) 1,8 mg

Propil paraben(E216) 0,2 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Berrak, açık sarı renkli 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.

MEDOVİR, 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 MEDOVİR dozu günde bir kez 100 mg'dır.

HBeAg ve/veya HBsAg serokonversiyonu olduğu zaman immun sistemi yeterli hastalarda MEDOVİR'in kesilmesi düşünülmelidir. Rekürrent Hepatit B bulgularından anlaşılabilceği şekilde etkinlikte bir düşüş olursa MEDOVİR kesilebilir. Eğer MEDOVİR kesilirse hastalar rekürrent hepatit bulguları açısından periyodik olarak izlenmelidir (Bkz. Uyarılar/Önlemler). MEDOVİR ile tedavinin kesilmesinden sonra uzun süreli serokonversiyonun devamı hakkındaki veriler sınırlıdır. MEDOVİR tedavisi sırasında hasta uyumu izlenmelidir.

Uygulama şekli:

MEDOVİR aç veya tok karına alınabilir.
Dozlama şırıngası ile ağızdan uygulanır.

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

Lamivudin serum konsantrasyonları (EAA) orta ve şiddetli renal yetmezlikte azalmış renal klerens nedeniyle artar. Kreatinin klerensi <50 ml/dak olan hastalarda doz azaltılmalıdır (Bkz. Tablo 1 ve Tablo 2). 100 mg altındaki MEDOVİR dozları için oral solusyon 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	MEDOVİR oral çözelti* ilk dozu	İdame dozu Günde bir kez
30 -- <50	20ml (100mg)	10ml (50mg)
15 -<30	20ml (100mg)	5ml (25mg)
5 -<15	7ml (35mg)	3ml (15mg)
< 5	7ml (35mg)	2ml (10mg)

* MEDOVİR oral çözelti 5mg/ml lamivudin içerir.

Tablo 2 2-12 yaş arasındaki çocuklar için doz

Kreatinin klerensi ml/dak	MEDOVİR oral çözelti* ilk dozu	İdame dozu Günde bir kez
30 - <50	3 mg/kg	1.5 mg/kg
15 -<30	3 mg/kg	0.75 mg/kg
5 -<15	1 mg/kg	0.45 mg/kg
< 5	1 mg/kg	0.3 mg/kg

* MEDOVİR oral çözelti 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 MEDOVİR 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.

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 edilebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MEDOVİR 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, immunosupresif tedaviler kullananlarda kullanılmasına ilişkin veriler sınırlıdır. Lamivudin bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

MEDOVİR ile 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. Kompanse 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'inde 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 çalışmalarında tedavi sonrası ALT yükselmelerinin (bazalin 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’e 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.

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

MEDOVİR 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. MEDOVİR de bir nükleozit analogu olduğundan bu risk göz ardı edilemez. Hızla yükselen aminotransferaz düzeyleri, progresif hepatomegali veya etiyolojisi 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 ölümlerle 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 (kimi 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, 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.

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

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

MEDOVİR, her dozunda 1,8 mg metil paraben ve 0,2 mg propil paraben içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

MEDOVİR, her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

MEDOVİR 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 protein bağlanmasından dolayı 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 ilaçların (örneğin; ranitidin, simetidin) bu mekanizmanın sadece bir kısmını 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/sulfametoksazol: Trimetoprim/sülfametoksazol 160mg/800mg verilmesi lamivudine maruz kalmayı % 40 civarında arttırır. Lamivudin, trimetoprim/sulfametoksazol farmakokinetiğini etkilemez. Bununla beraber, hastada renal yetmezlik olmadıkça lamivudin dozunda ayarlama gerekmez.

Zidovudin: Lamivudin ile verildiğinde zidovudin için C_{maks} 'ta orta derecede bir artış (% 28) gözlenmiştir ve bununla beraber maruz kalma seviyesi (EAA) değişmez.

Zidovudinun 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) MEDOVİR 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, MEDOVİR'in zalsitabin ile kombinasyonu 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

Lamivudinun hamilelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. MEDOVİR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Lamivudinun gebe kadınlardaki güvenilirliği ile ilgili sınırlı bilgi vardır. Kadınlardaki çalışmalar lamivudinun 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 fertilesi üzerinde bir etkiyi göstermemiştir. MEDOVİR 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 MEDOVİR uygulaması önerilmez.

MEDOVİR ile tedavi edilmekte olan ve ardından gebe kalan hastalar için, lamivudinun 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 maruz kalmayla sonuçlanır. Bebek doğumda hepatit B'den uygun şekilde korunmuşsa maternal hepatit B emzirme için bir kontrendikasyon 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 (Cmax'a dayanan) sıçanlarda embriyonik kayıp kanıtı bulunmamaktadır.

Mitokondriyal disfonksiyon

Nükleozit ve nükleotit analoglarının, *in vitro* ve *in vivo* koşullarda çeşitli derecelerde mitokondri hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Anne karnında ve/veya post natal olarak nükleozit analoglarına maruz kalan bebeklerde mitokondriyal 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 performansı ve makine kullanma üzerindeki etkileriyle ilgili araştırma yoktur. Ancak, bu etkinlikler üzerine ilacın farmakolojisi gözönüne alındığında zararlı bir etki yapması beklenmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri

MEDOVİR klinik çalışmalarda kronik hepatit B hastalarında iyi tolere edilmiştir. Advers olay görülme sıklığı ve laboratuvar anormallikleri (yükselmiş ALT ve CPK) MEDOVİR 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 ($< 1/10,000$), sıklığı bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

Aşağıdaki advers etkiler için belirtilen sıklık kategorileri tahminidir. Çoğu advers 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, plasebo alan hastalardan daha yaygındır. Karaciğer hastalığı geçirmiş hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda, MEDOVİR ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında bilirubin yükselmelerine bağlı ALT yükselmeleri ve/veya hepatik yetmezlik bakımından tedavi sonrası anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Rekürren hepatit olgularının MEDOVİR 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 ölümle 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 periferal nöropati (veya parestezi) vakaları bildirilmiştir; ancak lamivudin (MEDOVİR) ile ilişkisi açık değildir. Kronik hepatit B hastalarında bu olayların görülme sıklığı MEDOVİR 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. Dekompanse karaciğer hastalığı olan hepatit B hastalarında bu gibi advers etkiler nadiren bildirilmişse de bu olayların MEDOVİR tedavisine bağlı 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 aşırı doz 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 bileşiğin 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 deoksinükleotid metabolizması ile etkileşmez. Sadece memeli DNA polimeraz α ve β 'nin zayıf bir inhibitörüdür. Ayrıca, lamivudin trifosfat, memeli hücresi DNA içeriğine çok az etkilidir.

Lamivudin, mitokondriyal yapı, 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 devamlı inkorpore olmaz ve mitokondriyal DNA polimeraz γ üzerinde bir inhibitör etkisi yoktur.

Klinik çalışmalar

Lamivudin *in vivo* güçlü antiviral aktiviteye sahiptir; tedaviye başladıktan 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'tir. Oral uygulamayı takiben doruk plazma düzeylerine (C_{maks}) ortalama ulaşma süresi (T_{maks}) yaklaşık 1 saattir. 100 mg günlük dozlar gibi terapötik doz düzeylerinde verildiğinde, C_{maks} 1.1-1.5 µg/ml ve çukur düzeyleri 0.015-0.020 mikrogram/ml'dir. Lamivudinin yiyeceklerle birlikte verilmesi t_{maks} 'ta gecikme ve C_{maks} 'da düşmeye neden olur (%47 oranında azalma). Bununla beraber, absorbe edilen lamivudin miktarı (EAA) etkilenmediğinden MEDOVİR yiyeceklerle veya yiyeceksiz verilebilir.

Dağılım:

İntravenöz çalışmalar ortalama dağılım hacminin 1.3 l/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 bilhassa renal yoldan atılır. Hepatik metabolizma dağılımının az oluşu (% 5-10) ve düşük plazma proteini bağlanmasından dolayı metabolik ilaç etkileşimleri beklenmez.

Eliminasyon:

Ortalama lamivudin sistemik klerensi yaklaşık 0.31/saat/l/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 klerens daha yüksektir ve bu da yetişkinlerde daha düşük EAA değerine yol açar. Yaşa bağlı oral klerens en yüksek 2 yaşında 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 100 mg'a kadar 3 mg/kg doz önerilir ve bu yetişkinlerde tavsiye edilen doza (günde 100 mg) yakındır. 2 yaşın altındaki çocuklar için yeterli farmakokinetik bilgisi yoktur.

Geriyatrik hastalarda kullanım:

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

Böbrek yetmezliği:

Renal yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalar renal bozuklukların lamivudin eliminasyonunu etkilediğini göstermiştir. Kreatinin klerensi <50 ml/dak olan hastalarda dozun 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 lamivudin iyi tolere edildiğini ve laboratuvar parametrelerinin ve advers etki profilinin değişmediğini göstermiştir. Lamivudin farmakokinetiği hepatik yetmezliğinden etkilenmez. Karaciğer transplantasyonu alan hastalarda, aynı zamanda renal yetmezlik de görülmediği sürece hepatik bozukluğun lamivudin 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

Lamivudin 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. Lamivudin in vitro mutajenik aktivitesi in vivo testlerde doğrulanmadığından lamivudin 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

USP Şeker (Sukroz)
Metil paraben (E218)
Propil paraben (E216)
Sitrik asit anhidrit
Propilen glikol
Sodyum sitrat dihidrat
Çilek aroması
Muz aroması
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay
İlk açıldıktan sonra: 1 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

240 ml oral çözelti içeren, çocuk emniyet kapaklı, mat beyaz HDPE (yüksek yoğunluklu polietilen) şişe ile birlikte şişe adaptörü ve 10 ml'lik oral dozlama şırıngası ve karton kutu ambalaj

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 Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.
Adresi : 34460 İstinye - İstanbul
Tel No : (212) 362 18 00
Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

249/7

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.03.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ