Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/78/zeffix-100-mg-28-tablet

ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J05AF05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEFFİX™ 100 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her film tablet;
Lamivudin…… 100 mg

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

- aktif viral replikasyonunun kanıtlanmış olduğu kompanse karaciğer rahatsızlığı, inatçı artış gösteren serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve aktif karaciğer enflamasyonu ve/veya fibrozisin histolojik bulguları. Lamivudin tedavisine başlangıç; düşük viral yüklü hastalarda ($<10^7$ kopya/ml)düşünülmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler ve 12 yaş ve üstü çocuklar:
Önerilen ZEFFİX dozu günde bir kez 100 mg'dır.

HBeAg ve/veya HBsAg serokonversiyonu olduğu zaman immun sistemi yeterli hastalarda ZEFFİX'in kesilmesi düşünülmelidir. Rekürran Hepatit B bulgularından anlaşılabileceği şekilde etkinlikte bir düşüş olursa ZEFFİX kesilebilir. Eğer ZEFFİX kesilirse hastalar rekürran Hepatit bulguları açısından periyodik olarak izlenmelidir (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). ZEFFİX ile tedavinin kesilmesinden sonra uzun süreli serokonversiyonun devamı hakkındaki veriler sınırlıdır. ZEFFİX tedavisi sırasında hasta uyumu izlenmelidir.

Uygulama şekli:
ZEFFİX aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Tablo 1 Erişkinler ve 12 yaş üstü yetişkinler için doz

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

* ZEFFİX oral solüsyon 5mg/ml lamivudin içerir.

Tablo 2 2-11 yaş arası çocuklarda doz

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

* ZEFFİX oral solüsyon 5mg/ml lamivudin içerir.

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

100 mg'dan az lamivudin dozuna ihtiyaç duyulduğunda, lamivudinin oral solüsyon formu kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

ZEFFİX kullanımı, lamivudine veya preparatın bileşiminde bulunan diğer maddelere aşırı duyarlı 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 populasyonuna 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. Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda, serum ALT düzeylerindeki bu yükselmelere, serum bilirubin konsantrasyonunda yükselme veya hepatik dekompansasyon 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 orataya 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, 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 (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' 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 kimi 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 tadavi 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.

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

ZEFFİX 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 analoğu 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 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 seatoz 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 analagolarının, 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.

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 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 ilaçların (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 arttırır. 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) ZEFFİX 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 ZEFFİX'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)
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelisim /ve veya/ doğum/ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
ZEFFİX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Lamivudinin gebe kadınlardaki güvenilirliği 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.

Gebelik sırasında uygulama ancak elde edilecek yarar beklenen riskten fazla ise düşünülmelidir. Hayvan çalışmalarının sonuçları her zaman insanlarda oluşan cevabın tahmini olmamakla birlikte, tavşanlardaki sonuçlar, erken embriyonik kayıp riski potansiyelini akla getirir. Gebeliğin ilk üç ayında ZEFFİX kullanımı önerilmez. ZEFFİX ile tedavi edilirken gebe kalan hastalarda ZEFFİX tedavisi kesilirken rekürran hepatit olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır.

Lamivudin ile tedaviye başlayan ve sonradan hamile kalmayı düşünen hastalar, lamivudinin kesilmesi ile hepatitin yenilenme olasılığına karşı tedbirli olmalıdırlar.

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 konsantrasyonun %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 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 lamivudinle 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 göstermemiştir. Lamivudin gebe tavşanlara verildiğinde, erken embriyonik kayıplarda küçük bir artışa neden olur. Buna karşın, lamivudine yaklaşık olarak 60 kez maruz kalmış (C_{max}'a dayanan) sıçanlarda emriyonik kayıp kanıtı bulunmamaktadır.

Mitokondriyal disfonksiyon
Nükleozit ve nükleotit analagolarının, in vitro ve in vivo koşullarda çeşitli derecelerde mitokondri hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Anne karnında ve/veya post natal olarak nükleozit analoglarına maruz kalan bebeklerde mitokondriyal disfonksiyon bildiren yayınlar yapılmıştır.

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 gözönüne alındığında zararlı bir etki yapması beklenmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri

ZEFFİX klinik çalışmalarda kronik hepatit B hastalarında iyi tolere edilmiştir. Advers olay görülme sıklığı ve laboratuar anormallikleri (yükselmiş ALT ve CPK) ZEFFİX ile tedavi edilen hastalar ile plasebo uygulanan hastalarda benzerdir. En yaygın bildirilen advers olaylar kırıklık, bitkinlik, solunum yolu enfeksiyonları, başağrısı, 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 ALTyükselmesi †	13%	13%
Tedavi sonrası ALT yükselmesi††	8%	19%
Artmış CPK†	5%	9%

† Tedavi süresince III veya IV derece bir laboratuar 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 (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1,000, < 1/100); seyrek (≥1/10,000, <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, placebo alan hastalardan daha yaygındır. Karaciğer hastalığı geçirmiş hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda, ZEFFİX ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında bilirubin yükselmelerine bağlı ALT yükselmeleri ve/veya hepatik yetmezlik bakımından tedavi sonrası anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Rekürran hepatit olgularının ZEFFİX 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 (ZEFFİX™) ile ilişkisi açık değildir. Kronik hepatit B hastalarında, bu olayların görülme sıklığı ZEFFİX ile tedavi edilenlerle plasebo uygulananlar arasında bir farklılık göstermemiştir.

HIV hastalarında nükleosid analogları ile kombinasyon tedavisinde genellikle şiddetli hepatomegali ve hepatik steatozis ile birlikte laktik asidoz vakaları bildirilmiştir. Dekompanse karaciğer hastalığı olan hepatit B hastalarında bu gibi advers etkiler nadiren bildirilmişse de bu olayların ZEFFİX tedavisine bağlı olduğu kanıtlanmamıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve bulgular
Akut hayvan çalışmalarında lamivudinin aşırı doz uygulaması herhangi bir organ toksisitesine neden olmamıştır. İnsanlarda akut aşırı doz alınmasının sonuçları hakkında sınırlı veriler vardır. Ölümcül olaylar meydana gelmemiş ve hastalar iyileşmiştir. Bu aşırı dozu takiben özel belirti ve semptomlar saptanmamıştır.

Tedavi

Eğer aşırı doz oluşursa 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: Nükleosit analogu
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 TF HBV viral polimeraz için bir substrat olarak etki gösterir. Lamivudin TF'ın zincire girmesi ve takiben zincir sonlanması ile viral DNA oluşumu engellenir.

Farmakodinamik etkiler
Lamivudin TF normal hücresel deoksinükleotid metabolizması ile etkileşmez. Sadece memeli DNA polimeraz α ve β'nın zayıf bir inhibitörüdür. Ayrıca, lamivudin TF, memeli hücresi DNA içeriğine çok az etkilidir.
Lamivudin, mitokondriyal yapı ve DNA içerik ve fonksiyonu üzerine potansiyel ilaç etkilerini ölçen testlerde kabul edilebilir bir toksik etki göstermemiştir. 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.

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. 100 mg günlük dozlar gibi terapötik doz düzeylerinde verildiğinde, Cmaks 1.1-1.5 µg/ml ve çukur düzeyleri 0.015-0.020 µg/ml'dir. Lamivudinin yiyeceklerle birlikte verilmesi Tmaks'ta gecikme ve Cmaks'ta düşmeye neden olur (%47 oranında azalma). Bununla beraber, (EAA'ya dayanan) absorbe edilen lamivudin miktarı etkilenmediğinden ZEFFİX yiyecekle veya yiyeceksiz verilebilir.

Dağılım:
İntravenöz çalışmalar ortalama dağılım hacminin 1.3 l/kg olduğunu göstermiştir. Lamivudin terapötik doz dağılımı boyunca lineer farmakokinetik gösterir ve albumin için plazma protein bağlanması düşüktür. Sınırlı 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 etkileşmeleri beklenmez.

Eliminasyon:
Ortalama lamivudin sistemik klerensi yaklaşık 0.3l/saat/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 karekteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalarda lamuvidin farmakokinetiği yetişkinlerinkine benzerdir. Ancak çocuklarda kiloya bağlı oral klerens daha yüksektir ve bu da yetişkinlerde daha düşük EAA'ya neden olur. 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 lamuvidin EAA 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 popülasyon:
Yaşlı hastalarda normal yaşlanma sürecine bağlı renal yetmezliğin, kreatinin klerensi 50 ml/dak'nın altına düşmedikçe, lamivudinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür. Oral uygulama sonrası hamileliğin son dönemlerindeki farmakokinetik özellikler hamile olmayan yetişkinlerdekiyle benzerdir.

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

Karaciğer yetmezliği:
HIV ve HBV ile enfekte olmayan ve karaciğer yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışma bu hasta grubunda lamivudinin iyi tolere edildiğini ve laboratuvar parametrelerinin ve advers etki profilinin değişmediğini göstermiştir.
Lamivudinin farmakokinetiği karaciğer yetmezliğinden etkilenmez. Karaciğer transplantasyonu alan hastalarda, aynı zamanda böbrek yetmezliği de görülmediği sürece karaciğer bozukluğunun lamivudinin farmakokinetiğine önemli bir etkisi olmadığı hakkında limitli bilgi vardır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Lamivudin mutojenik değildir. Fakat diğer nükleozid analogları gibi *in vitro* sitojenik deneyde ve fare lenfoma deneyinde aktivite gösteriği belirtilmiştir.Lamivudin *in vivo* olarak beklenen klinik plazma düzeylerinin 60-70 kat fazlası plazma konsantrasyonları veren dozlarda uygulandığında genotoksik değildir. Lamivudin'in *in vitro* mutojenik aktivitesi *in vivo* deneylerle doğrulanmadığı için, tedavi dozlarında genotoksik tehlike yoktur denilebilir.
Lamivudin'le fareler ve sıçanlarda yapılan uzun dönem oral karsinojenite çalışmaları herhangi bir karsinojenik potansiyel olmadığını göstermiştir.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları teratojenite kanıtı olacak ya da kadın ya da erkek fertilitesine etki edecek bir sonuç göstermemiştir. Hamile tavşanlar üzerinde yapılan ç.alışmalarda insanla kıyaslanabilecek dozlarda lamivudin uygulamasının, erken embriyonik kayıplara neden olma durumunda küçük bir artışa neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan toksisite çalışmalarında çok yüksek dozlarda uygulamada bile herhangi bir major organ toksisitesine neden olmadığını göstermiştir. Eritrosit ve nötrofil sayılarındaki azalmanın klinik durumla ilişkili olduğu düşünülür.

FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Titanyum dioksit
Sentetik kırmızı demir oksit
Sentetik sarı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler
Veri yoktur.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'ın altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
ZEFFİX 100mg Film Tablet, 28 adet blisterlerde, karton kutularda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş. Levent-Istanbul.

8.RUHSAT NUMARASI
108/40

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 16.08.2000
Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ