

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPIVIR™ oral solüsyon 10mg/ml

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Lamivudin 10 mg/ml

Yardımcı madde(ler):

Sukroz %20 a/h

Metil hidroksibenzoat

Propil hidroksibenzoat

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Oral solüsyon

Renksizden açık sarıya değişen şeffaf solüsyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Yetişkin ve 12 yaşından büyük adölesanlarda: Önerilen EPIVIR dozu günde 300 mg (30ml)'dir. Bu doz, günde iki kez 150mg (15 ml) ya da günde bir kez 300 mg (30 ml)'dir.

Günde tek dozluk tedaviye geçiş yapan hastalar günde 2 kez 150 mg (15ml) almalı ve ertesi sabah günde bir kez 300 mg'ye (30ml) geçiş yapmalıdır. Günde bir kez akşamları alınması tercih edildiğinde, yalnızca ilk sabah 150 mg (15ml) EPIVIR alınmalı, akşam alınan 300 mg (30ml) ile takip edilmelidir. Günde iki kezlik tedaviye geri dönüş yapılacağına, hastalar günlük tedavilerini tamamlamalı ve günde iki kez 150 mg (15ml) uygulamasına ertesi sabah başlamalıdır.

Uygulama şekli:

EPIVIR oral yolla aç veya tok karına alınabilir.

Tablet formunu tercih edenler için EPIVIR'in tablet formu da mevcuttur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği:

Orta-ağır böbrek bozukluğu olan hastalarda düşük klerense bağlı olarak lamivudin plazma seviyeleri (EAA) artar (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle kreatinin klerensi

50 ml/dk'dan az olan hastalar için doz rejimi aşağıdaki tabloda olduğu gibi azaltılmalıdır. Aynı oranda doz azaltılması, böbrek bozukluğu olan pediatrik hastalarda da uygulanmalıdır.

Önerilen Doz Rejimleri-Yetişkin ve 12 yaşından büyük adölesanlar için (Vücut ağırlığı 30kg'dan fazla olanlar):

Kreatinin Klir. (ml/dak)	İlk Doz	İdame Dozu
30-50	150mg (15ml)	Günde bir kere 150mg. (15ml)
15-30	150mg (15ml)	Günde bir kere 100mg. (10ml)
5-15	150mg (15ml)	Günde bir kere 50mg. (5ml)
<5	50mg (5ml)	Günde bir kere 25mg. (2.5ml)

Önerilen Doz Rejimleri-3aydan büyük ve 12 yaşından küçük çocuklar için (Vücut ağırlığı 30kg'dan düşük olanlar):

Kreatinin Klir. (ml/dak)	İlk Doz	İdame Dozu
30-50	4mg/kg	Günde bir kere 4mg/kg
15-30	4mg/kg	Günde bir kere 2.6mg/kg
5-15	4mg/kg	Günde bir kere 1.3mg/kg
<5	1.3mg/kg	Günde bir kere 0.7mg/kg

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar (12 yaşından küçük):

EPIVIR için kilo bantlarına göre dozlama önerilir. 14-30 kg ağırlığındaki pediatrik hastalar için bu doz rejimi, klinik çalışmalardan elde edilen destekleyici veriler yanında, esas olarak farmakokinetik modellemeye dayanmaktadır.

Vücut ağırlığı en az 30 kg olan çocuklar:

Önerilen EPIVIR dozu günde 300 mg'dır. Bu, günde 2 kez 150 mg veya günde 1 kez 300 mg şeklinde verilebilir.

Vücut ağırlığı 21 kg ile 30 kg arasında olan çocuklar:

Önerilen EPIVIR dozu günde 150 mg'dır. Bu doz, sabahları ve akşamları olmak üzere günde 2 kez 75 mg şeklinde verilir.

Vücut ağırlığı 14 kg ile 21 kg arasında olan çocuklar:

Önerilen EPIVIR dozu günde 150 mg'dır. Bu doz, sabahları ve akşamları olmak üzere günde 2 kez 75 mg şeklinde verilir.

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

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

EPIVIR'in monoterapi olarak kullanılması önerilmemektedir.

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

- Fırsatçı enfeksiyonlar

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

- Böbrek bozukluğu

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

- Üçlü nükleozid tedavisi

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

- Pankreatit

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

- Laktik asidoz/Steatozla beraber ciddi hepatomegali

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

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

Herhangi bir hastaya, özellikle de karaciğer hastalığı açısından bilinen risk faktörleri olanlara EPIVIR verilirken gerekli uyarı yapılmalıdır. Laktik asidoz veya karaciğer toksisitesini düşündüren klinik ve laboratuvar bulguların geliştiği hastalarda (transaminaz seviyelerinde belirgin artış olmasa bile hepatomegali ve steatoz gelişebilir) EPIVIR tedavisine ara verilmelidir.

- Mitokondri disfonksiyonu

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

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

- Yağ dağılımında değişiklik

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

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

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

Bu olayların uzun vadede sonuçları bilinmemektedir.

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

- İmmün reaktivasyon sendromu

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

- Karaciğer hastalığı

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

Kombine antiretroviral tedavisi ile tedavi edilen kronik hepatit B veya C hastaları, ciddi veya potansiyel olarak ölümcül istenmeyen hepatik olaylar açısından yüksek risk altındadır. Hepatit B

veya C için eşzamanlı antiviral tedavi halinde, lütfen bu ilaçlarla ilgili ürün bilgilerine de başvurunuz.

Lamivudinin kesilmesi akut hepatit alevlenme ile sonuçlanabileceğinden, eğer EPIVIR kesilirse Hepatit B virüsüyle koenfekte olan hastalarda, karaciğer fonksiyon testlerinin ve HBV replikasyonu makörlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir (Zeffix KÜB'ye bakınız).

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

- Aynı zamanda Hepatit B ile enfekte hastalar

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

- Osteonekroz

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

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

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

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

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

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

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Lamivudinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmalarının sonuçları (bkz. Klinik öncesi güvenlilik verileri), insanlardaki yanıt açısından her zaman belirleyici olmasa da, tavşanlarda elde edilen bulgular, embriyonun erken dönemde kaybına ilişkin potansiyel bir risk olduğunu düşündürmektedir.

EPIVIR'in insanlarda gebelikteki güvenilirliği ile ilgili bilgi sınırlıdır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar lamivudinin, plasentadan geçtiğini doğrulamaktadır. Gebelik sırasında kullanımı, ancak yararı riskinden fazla ise düşünülmelidir.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

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

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki sıklıklara göre sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($> 1/100$, $< 1/10$), 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 lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Nötropeni, anemi, trombositopeni
Çok seyrek: Saf eritrosit aplazisi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperlaktatemi
Seyrek: Laktik asidoz (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, nazal semptomlar

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma, üst karın ağrısı, diyare
Seyrek: Pankreatit, tedavi ile arasında neden sonuç ilişkisi olup olmadığı belirsizdir.
Serum amilaz düzeyinde artış

Hepato- bilier hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, alopesi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Eklem ağrısı, kas bozuklukları
Seyrek: Rabdomiyoliz

Genel bozukluklar ve uygulama yeri ile ilgili sorunlar

Yaygın: Halsizlik, kırıklık, ateş

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

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

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

Kombine antiretroviral tedaviye (CART) başlandığı sırada ciddi immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara enflamatuar yanıtlar ortaya çıkabilir (bölüm 4.4'e bakınız).

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanda akut aşırı dozaj alınması ile ilgili veriler sınırlıdır. Ölüm olmamıştır ve hastalar iyileşmiştir. Bu şekilde doz aşımını takiben herhangi bir spesifik belirti veya semptom tanımlanmamıştır. Eğer doz aşımı olursa, hasta izlenmeli ve standart destek tedavi gerektiği şekilde uygulanmalıdır. Lamivudin dializle atılabildiğinden aşırı dozaj durumlarında devamlı olarak hemodiyaliz yapılabilir ancak bununla ilgili çalışma yapılmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: nükleozid analogu
ATC kodu: J05 AF05

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Maruz kalma sonrası profilaksi (PEP):

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

Lamivudin gastrointestinal sistemden iyi emilir ve oral lamivudinun erişkinlerde biyoyararlanımı normalde %80 ila %85 arasındadır. Oral uygulamayı takiben, maksimum serum konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşmada ortalama süre (t_{maks}) yaklaşık bir saattir. Terapötik doz seviyelerinde örneğin: 4mg/kg/gün (12 saatlik iki doz olarak) dozdan sonra, C_{maks} sırasıyla 1 ve 1.9 μ g/ml'dir.

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

Dağılım:

Intravenöz çalışmalarda, ortalama dağılım hacmi 1.3L/kg ve ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 5 ile 7 saat olarak bulunmuştur. Lamivudinun, terapötik doz aralığı üzerinde farmakokinetiği doğrusaldır ve majör plazma proteini albümine bağlanması sınırlıdır.

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

Biyotransformasyon:

Lamivudinun ortalama sistemik klerensi yaklaşık 0.32L/kg/saattir ve önemli bir kısmı (>%70) aktif tübül salınımla renal klerens yoluyla, <%10 kadar küçük bir kısmı ise hepatik metabolizma yolu ile atılır.

Intraselüler lamivudin trifosfat yarı ömrü düzeyi, 5-7 saat olan plazma lamivudin yarı ömrüyle kıyaslandığında 16-19 saate kadar uzadığı görülmüştür. 60 sağlıklı yetişkin gönüllüde, günde tek doz 300 mg lamivudin ve günde iki kez 150 mg lamivudin uygulaması kıyaslandığında kararlı durumda AUC_{24} ve C_{max} değerlerinde farmakokinetik eşitlik gözlemlendi.

Eliminasyon:

Lamivudin ve diğer tıbbi ürünler arasındaki advers ilaç etkileşimleri ihtimali, lamivudinun sınırlı metabolizmasına ve plazma proteinine düşük oranda bağlanmasına ve neredeyse tamamen değişmemiş ilaç olarak renal atılımına bağlı olarak düşüktür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Genellikle lamivudin farmakokinetiği çocuklar ve yetişkinlerde benzerdir. Ancak mutlak biyoyararlanım 12 yaşın altındakilerde azalmaktadır. Üstelik, sistemik klerens değerleri pediyatrik hastalarda daha büyüktür ve 12 yaş civarında azalarak yetişkinlerin düzeyine yaklaşmaktadır. Son bulgular 2 ila 6 yaş arasındaki çocukların maruziyetinin %30 kadar olduğunu göstermektedir. Bu sonucu destekleyen veriler halen beklenmektedir. Ancak şu anki mevcut veriler lamivudinun bu yaş grubunda daha az etkili olduğunu akla getirmez.

Üç aydan küçük hastalar için sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur. 1 haftalık neonatallerde pediyatrik hastalara kıyasla oral klerensin azalmış olduğu, bunun nedeninin de immature renal fonksiyonlar ve değişken absorpsiyon olduğu gösterilmiştir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üstünde farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek bozukluğu:

Lamivudin plazma konsantrasyonları(AUC) renal disfonksiyonlu hastalarda azalan klerense bağlı olarak artmaktadır. Kreatin klerensi 50 ml/dak'nın altındaki hastalarda doz azaltılmalıdır.

Karaciğer bozukluğu:

Çeşitli karaciğer rahatsızlıkları olan hastalardan elde edilen veriler göstermiştir ki, hepatik yetmezliğin lamivudin farmakokinetiğine önemli ölçüde etkisi yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez, mutajenez:

Lamivudin mutajenik 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 40-50 kat fazlası plazma konsantrasyonları veren dozlarda uygulandığında genotoksik değildir. Lamivudin'in *in vitro* mutajenik aktivitesi *in vivo* deneylerle doğrulanmadığı için, tedavi dozlarında genotoksik tehlike yoktur denilebilir.

Lamivudin'le fareler ve sıçanlarda yapılan uzun dönem oral karsinogenez çalışmaları herhangi bir karsinogenik potansiyel olmadığını göstermiştir.

Üreme toksikolojisi:

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

Hayvan toksikolojisi:

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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz, metil hidroksibenzoat, propil hidroksibenzoat, yapay çilek ve muz aromaları.

6.2. Geçimsizlikler

Veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

EPIVIR oral solüsyon 240ml, çocuklar için emniyet kapaklı polietilen şişede.

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.

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

1. Şişenin kapağı açınız. Kapağı atmayınız.
2. Şişeyi sıkıca tutunuz. Plastik adaptörü şişenin boynundan içeriye itiniz.
3. Şırıngayı adaptörün içine iyice sokunuz.
4. Şişeyi baş aşağı getiriniz.
5. Şiringanın pompasını doğru miktara getiriniz
6. Şişeyi düz çevirip şırıngayı adaptörden çıkartınız.
7. Şiringanın 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
8. Tam dozunuzu alana dek 3 ila 7. adımları tekrar ediniz. Örneğin, almanız gereken doz 15 ml ise, bir tam ve bir yarım enjektör dolusu ilaç almanız gerekecektir.
9. Şırıngayı şişeden çıkarınız ve temiz su ile iyice yıkayınız Yeniden kullanmadan önce tamamen kurumasını bekleyiniz.
10. Adaptörü yerinde bırakarak şişenin kapağını sıkıca kapatınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş. Levent-Istanbul.

8.RUHSAT NUMARASI

100/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12/12/1996

Ruhsat yenileme tarihi: 12/12/2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ