

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

LAVUDİN® 100 mq örtüklü tabletlər
LAVUDİN®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Lamivudine

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 100 mq lamivudin vardır.

Köməkçi maddələr: mikrokristallik sellüloza PH 105, natrium nişasta qlükolyatı (tip A), maqnezium stearat.

Örtük: № 13 Opadry ağ YS-1-7003 (titan dioksid (E171), hipromelloza (HPMC 3 cP) (Metosel E3), hipromelloza (HPMC 6 cP) (Metosel E6), polietilenqlikol (Makroqol) (PEQ 400), polisorbat 80 (VEG.)).

Təsviri

Ağ rəngli, oval formalı örtüklü tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu

Ümumi istifadə üçün virusəleyhinə, əks transkriptazanın nukleozid və nukleotid inhibitorudur.

ATC kodu: J05AF05.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Lamivudin bütün eksperimental yoluxdurulmuş və yoxlanılmış heyvan hüceyrələrində hepatit B virusuna qarşı aktiv olan virusəleyhinə maddədir.

Lamivudin həm yoluxmuş, həm də yoluxmamış hüceyrələrdə metabolizmə uğrayaraq əsas birləşmənin aktiv bir forması olan trifosfat (TF) törəməsinə çevrilir. Hepatositlərdə trifosfatın hüceyrədaxili yarımparçalanma dövrü 17-19 saat təşkil edir. Lamivudin-TF HBV virus polimerazası üçün substrat rolunu yerinə yetirir.

Lamivudin-TF-nin zəncir və zəncirdən sonrakı birləşməsi virus DNT-nin formalaşmasını blokadaya alır və məhvini səbəb olur.

Lamivudin-TF normal hüceyrə deoksinukleotid metabolizminə təsir etmir. O, həmçinin məməlilərin alfa və beta DNT polimerazalarının zəif inhibitorudur. Bundan əlavə, lamivudin-TF-in məməlilərin DNT hüceyrə tərkibinə az təsiri var.

Mitoxondrial quruluşa, DNT tərkibinə və funksiyasına potensial təsirləri ilə əlaqəli olan sınaqlarda lamivudinin nəzərə cərpacaq qədər zəhərli təsirləri olmamışdır. O, mitoxondrial DNT tərkibini azaltmasında çox zəif potensiala malikdir, daimi olaraq mitoxondrial DNT-yə birləşmir və mitoxondrial DNT qamma-polimerazanın inhibitoru kimi təsir göstərmir.

Farmakokinetikası

Sorulması

Lamivudin mədə-bağırsaq traktından yaxşı sorulur və böyüklərdə lamivudinin peroral qəbulu zamanı biomənimsənilmə adətən 80-85 % arasındadır. Peroral qəbuldan sonra maksimal zərdab konsentrasiyaları üçün ($C_{\max}$) ortalama vaxt ($t_{\max}$) təxminən 1 saatdır. Terapevtik dozada konsentrasiya, yəni gündə bir dəfə 100 mq qəbul zamanı $C_{\max}$ bir qayda olaraq 1,1-1,5 µq/ml və minimal isə 0,015-0,020 µq/ml olmuşdur.

Lamivudinin qida ilə təyin edilməsi $t_{\max}$ ləngiməsi və $C_{\max}$ azalması ilə (47 %-ə qədər azalma) nəticələnib. Buna baxmayaraq, sorulmuş lamivudinin dərəcəsinə (AUC-a əsaslanaraq) təsirli olmamışdır, buna görə də lamivudin qida ilə və ya qidasız təyin oluna bilər.

Paylanması

Venadaxili tədqiqatlarda paylanmanın orta həcmi 1,3 l/kg-dır. Lamivudin terapevtik dozadan asılı olaraq xətti farmakokinetikaya malikdir və az miqdarda plazma zülalı albuminlə birləşir.

Məhdud məlumatlar göstərir ki, lamivudin mərkəzi sinir sisteminə nüfuz edir və onurğa iliği mayesinə (OİM) çatır. Peroral təyinatdan 2-4 saat sonra lamivudinin OİM/zərdab konsentrasiyası nisbəti təxminən 0,12-dir.

Biotransformasiyası

Lamivudin orqanizmdən əsasən dəyişilməmiş şəkildə sidiklə xaric olunur. Qaraciyər metabolizminin aktivliyi az (5-10 %) olması və plazma zülalları ilə zəif birləşməsi səbəbindən, lamivudinin metabolik mövdəviyyət ilə əlaqəyə girməsinin ehtimalı aşağıdır.

Eliminasiyası

Lamivudinin orta sistematik klirensi təxminən 0,3 l/saat/kq-dır. Eliminasiyanın müşahidə edildiyi yarımparçalanma dövrü 5 saatdan 7 saata qədərdir. Lamivudinin çox hissəsi dəyişməz olaraq sidiklə qlomerulyar filtrasiya (filtrasiya - böyrək yumaqçıqında süzülmə) və aktiv sekresiya (üzvi kation transportasiya sistemi) yolu ilə xaric edilir. Lamivudinin eliminasiyası 70 % böyrək klirensi təşkil edir.

Xüsusi əhali qrupu

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə aparılan tədqiqatlar göstərir ki, lamivudinin eliminasiyasına böyrək disfunksiyası təsir göstərir. Kreatin klirensi < 50 ml/dəq olan xəstələrdə dozanın korreksiyası zəruridir.

Qaraciyər çatışmazlığı lamivudin farmakokinetikasına təsir göstərmir. Qaraciyər transplantasiyası olunan xəstələr haqqında olan məhdud məlumatlar göstərir ki, yanaşı böyrək disfunksiyası olmayan hallarda, qaraciyər çatışmazlığı lamivudin farmakokinetikasına əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmir.

Yaşlı xəstələrdə lamivudinin farmakokinetik profili göstərir ki, normal yaşlanma ilə müşahidə olunan böyrək çatışmazlığı lamivudin effektivə klinik əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmir, kreatinin klirensi < 50 ml/dəq olan xəstələr istisna olmaqla.

İstifadəsinə göstərişlər

Lavudin® böyüklərdə xroniki hepatit B xəstəliyinin müalicəsi üçün istifadə edilir:

- Aktiv virus replikasiya əlaməti, davamlı olaraq zərdabda yüksələn alaninaminotransferaza (ALT) səviyyələri və aktiv qaraciyər iltihabının və/və ya fibrozun histoloji təsdiqlənmiş kompensasiya mərhələsində olan qaraciyər çatışmazlığı. Lamivudinlə müalicəyə başlama yalnız daha yüksək genetik baryerlərə malik alternativ virusəleyhinə preparatların istifadəsi mümkün olmadıqda və ya məsləhət görülmədiyi hallarda nəzərdə tutulmalıdır.
- Lamivudinə qarşı çarpaz rezistentlik olmayan ikinci preparat ilə kombinasiya şəklində dekompensasiyalı qaraciyər çatışmazlığı zamanı.

Əks göstərişlər

Təsiredici maddəyə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Hepatitin ağırlaşmaları

Müalicə zamanı ağırlaşmalar

Xroniki B hepatitdə spontan ağırlaşmalar tez-tez baş verir və zərdabda spontan ALT yüksəlmələri ilə xarakterizə edilir. Virusəleyhinə müalicəsini başladıqdan sonra, bəzi xəstələrdə HBV DNT səviyyəsi azala, ALT isə zərdabda arta bilər. Kompensasiya mərhələsində olan qaraciyər xəstələrdə zərdabda belə ALT artmaları ümumilikdə zərdabda bilirubin konsentrasiyalarının artması ilə və ya qaraciyər dekompensasiyasının əlamətləri ilə müşahidə olunmur.

Geniş miqyasda aparılan müalicə zamanı lamivudinə (YMDD mutasiyalı HBV) qarşı azalmış həssaslıqla olan HBV virus subpopulyasiya aşkarlanıb. Bəzi xəstələrdə YMDD mutasiyası HBV yaranması hepatitin ağırlaşmasına, zərdabda ALT artmasına və HBV DNT-nın yenidən aşkar edilməsinə gətirib çıxara bilər. YMDD mutasiyalı HBV xəstələrdə lamivudinə qarşı çarpaz rezistentliyi olmayan ikinci preparatın əlavə olunması nəzərə alınmalıdır.

Müalicə dayandırdıqdan sonra baş verən ağırlaşmalar

Hepatitlərin kəskin ağırlaşması hepatit B müalicəsini dayandırılmış xəstələrdə müşahidə edilir və adətən, zərərli ALT səviyyəsinin artması və HBV DNT-nin yenidən yaranması ilə aşkarlanır. Tədqiqatın nəzarət olunan III fazasında ALT artımları (bazal həddindən 3 dəfə çox) lamivudinlə aktiv müalicə olunan xəstələrdə (21 %), plasebo ilə müalicə olunan xəstələrlə (8 %) müqayisədə, daha yüksək idi. Buna baxmayaraq, müalicədən sonrakı bilirubin yüksəlmələri nisbəti hər iki qrupda aşağı və oxşar olub. Lamivudinlə müalicə olunan xəstələrdə ALT artımlarının çoxu müalicədən sonra 8 və 12 həftə arasında baş verib. Bir çox hallar özü aradan qalxmışdır, buna baxmayaraq ölüm halları da müşahidə olunmuşdur. Əgər Lavudin®-in qəbulu dayandırılırsa, xəstələr ən azı 4 ay müddətində müntəzəm olaraq klinik nəzarətdən keçməlidir və qaraciyər funksiyasının müayinələri (ALT və bilirubin səviyyələri) zərərli qiymətləndirilməlidir, daha sonra isə, bu prosess klinik təyin olunduğu kimi davam etdirilməlidir.

Dekompensasiya mərhələsində olan sirrozlu xəstələrdə ağırlaşmalar

Transplantasiya olmuş və dekompensasiya mərhələsində olan sirrozlu xəstələr aktiv virus replikasiyası ilə daha böyük risk altındadır. Bu xəstələrdə minimal qaraciyər funksiyası hesabına, lamivudinin qəbulunu dayandırılması və ya müalicə zamanı təsirinin itməsi səbəbindən, hepatitin yenidən fəallaşması kəskin və hətta ölümcül dekompensasiyaya səbəb ola bilər. Əgər bu xəstələrdə müalicə hər hansı bir səbəbdən dayandırılırsa ən azı 6 ay müddətində, qaraciyər və böyrək funksiyası, virusəleyhinə cavabı (ən azı hər ay), hepatit B parametrləri üzrə klinik, virusoloji və seroloji göstəricilər monitoring olunmalıdır. Müayinədən keçməli olan laboratoriya parametrlərinə (minimum) zərərli ALT, bilirubin, albumin, qanda sidik cövhəri, azot, kreatin və viroloji status: HBV antigen/anticisim, və mümkün olduqda, zərərli HBV DNT konsentrasiyalar daxil olmalıdır. Müalicə zamanı və ya müalicədən sonra qaraciyər çatışmazlığın əlamətləri olan xəstələr, müayinədən daha tez-tez keçməlidirlər.

Müalicədən sonra hepatitin residiv halları inkişaf edən xəstələrdə lamivudinlə müalicənin bərpasının faydası barədə kifayət qədər məlumat yoxdur.

Mitoxondrial disfunksiya

In vitro və *in vivo* nukleozid və nukleotid analoqlarının müxtəlif dərəcədə mitoxondrial zədələnmələrə səbəb olduğunu göstərmişdir. Nukleozid analoqların istifadəsi ilə əlaqəli, körpələrdə ana bətnində olduqda və/və ya doğuşdan sonra mitoxondrial disfunksiyası barədə məlumatlar mövcuddur. Qeyd alınmış əsas yan təsirlər hematoloji pozulmalar (anemiya, neytropeniya) və metabolik pozulmalardır (hiperlaktatemiya, hiperlipazemiya). Sonradan meydana gəlmiş bəzi nevroloji pozulmalar (hipertoniya, qıcolma, qeyri-adi davranış) qeyd alınmışdır. Nevroloji pozulmalar keçici və yaxud daimi ola bilər. Ana bətnində nukleozid və nukleotid analoqları müəyyən olunmuş istənilən körpə klinik və laborator nəzarətdə saxlanılmalıdır və müvafiq əlamət və simptomlar olan halda mümkün mitoxondrial disfunksiya halı üçün tam yoxlanılmalıdır.

Lavudin®, tərkibində lamivudin və ya emtrisitabin olan hər hansı bir digər dərman vasitələri ilə birgə qəbul edilməməlidir.

Lamivudinin kladribinlə kombinasiyası tövsiyə olunmur.

Pediatrik xəstələr

Lamivudin, kompensasiya mərhələsində olan xroniki hepatit B olan uşaq (2 yaş və yuxarı) və yeniyetmələrdə təyin edilib. Buna baxmayaraq, məlumatların məhdudluğuna görə, bu qrup populyasiya üçün lamivudinin təyin edilməsi hazırda tövsiyə edilmir.

Delta hepatit və ya hepatit C

Delta hepatit və ya hepatit C ilə yoluxmuş xəstələrdə lamivudinin effekti müəyyən olunmayıb və diqqətli olmaq məsləhət görülür.

İmmunosupressiv müalicə

HBeAg mənfi (*pre-core* mutasiya) olan və xərcəngəleyhinə kimyaterapiya daxil olmaqla, immunosupressiv rejimlər qəbul edən xəstələrdə lamivudinin istifadəsinə aid məlumatlar məhduddur. Bu xəstələrdə lamivudin ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Monitoring

Lavudin®-lə müalicə olunan xəstələr müntəzəm olaraq nəzarətdə saxlanılmalıdırlar. 3 aydan bir zərddabda ALT və HBV DNT-nin səviyyələrinə nəzarət edilməli və HBeAg müsbət olan xəstələrdə isə HBeAg hər 6 aydan bir qiymətləndirilməlidir.

İİV-ə yoluxma

İİV-ə yoluxmuş və hal-hazırda lamivudin və ya lamivudin-zidovudin kombinasiyası ilə müalicə olunan və ya olunmağa hazırlaşan xəstələrin müalicəsi üçün İİV-ə yoluxmasına (adətən 150 mq/gündə iki dəfə digər antiretrovirus dərmanlarla birgə) qarşı təyin edilmiş lamivudinin dozası davam olunmalıdır. Yanaşı İİV-ə yoluxmuş xəstələrdə antiretrovirus müalicəsi tələb olunmayan hallarda, xroniki hepatit B yalnız lamivudidlə müalicə etdikdə İİV mutasiyasının yaranma riski mövcuddur.

Hepatit B-nin keçiciliyi

Lamivudidlə müalicə qəbul edən hamilə qadınlarda hepatit B virusunun anadan dölə keçməsi barədə heç bir məlumat mövcud deyil. Körpələrdə hepatit B virus immunizasiyası üçün standart tövsiyə olunan prosedurlara əməl olunmalıdır.

Lamivudidlə aparılan müalicə xəstələrdə hepatit B virusunun başqalarına keçmə riskinin azaltması sübut olunmadığından ehtiyat tədbirlərinin görülməsi məsləhətdir.

Laktoasidoz və steatozlu kəskin qaraciyər böyüməsi

Bəzən ölümcül olan və adətən kəskin qaraciyər böyüməsi və qaraciyər steatozu ilə əlaqəli olan laktoasidoz halları (hipoksemiya olmadıqda) nukleozid analoqlarının istifadəsi zamanı qeydə alınıb. Lavudin® nukleozid analoq olduğuna görə, bu risk istisna olunmur. Sürətlə artan aminotransferaz səviyyələri, progressiv qaraciyər böyüməsi və ya etiologiyası məlum olmayan metabolik/laktik asidoz baş verərsə, nukleozid analoqları ilə müalicə dayandırılmalıdır. Ürəkbulanma, qusma və qarın nahiyyəsindəki ağrılar kimi xoşxəsaləli həzm əlamətləri laktoasidozun inkişafının göstəricisi ola bilər. Bəzən ölümə nəticələnən kəskin hallarda pankreatit, qaraciyər çatışmazlığı/qaraciyər steatozu, böyrək çatışmazlığı və daha yüksək zərddabda laktat səviyyələri ilə əlaqəlidir. Qaraciyər böyüməsi, hepatit və qaraciyər steatozunun (bir sıra tibbi məhsullar və spirtli içkilər də daxil olmaqla) bəlli olan digər risk faktorlarına malik hər-hansı bir xəstəyə (xüsusilə kök qadınlara) nukleozid analoqlarını təyin etdikdə diqqətli olmaq lazımdır. Yanaşı olaraq hepatit C virusu ilə yoluxmuş və alfa-interferon və ribaverinlə müalicə edilən xəstələr xüsusi risk qrupunu təşkil edir. Bu xəstələrə yaxından müşahidə olunmalıdır.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Qarşılıqlı təsir tədqiqatları yalnız yetkin insanlar üzərində aparılıb.

Plazma zülalları ilə birləşməsi aşağı səviyyəsində olması, məhdud metabolizmə görə və demək olar ki, dəyişməz şəkildə böyrək vasitəsi ilə tam ifraz olması nəticəsində qarşılıqlı metabolik təsirlərin ehtimalı azdır.

Lamivudin əsasən fəal üzvi kation sekresiyası ilə xaric olunur. Təyin olunmuş digər preparatlarla qarşılıqlı təsiri nəzərə alınmalıdır, xüsusilə, üzvi kation transportasiya sistemi ilə ifraz olunan preparatlar, məs. trimetoprim. Digər dərman vasitələrinin (məs. ranitidin, simetidin) eliminasiyasının yalnız bir hissəsi bu mexanizmlə olduğu üçün lamivudidlə qarşılıqlı təsir müşahidə olunmur.

Əsasən, fəal üzvi anion, ya da qlomerulyar filtrasiya yolu ilə eliminasiya olunan preparatların lamivudidlə klinik əhəmiyyətli dərəcədə qarşılıqlı təsirləri olmur.

Trimetoprim/sulfametoksazolun 160 mq/800 mq təyin edilməsi lamivudinin təsirini təxminən 40 % -ə qədər artırır. Lamivudinin isə trimetoprim/sulfametoksazolun farmakokinetikasına heç bir təsiri olmayıb. Buna baxmayaraq, əgər xəstədə böyrək çatışmazlığı yoxdursa lamivudinin dozasının korreksiyası zəruri deyildir.

Zidovudini lamivudidlə təyin etdikdə C_{max} (28 %) ortalama artımı müşahidə edilib, habelə tam effekti (AUC) əhəmiyyətli şəkildə dəyişməyib. Zidovudin lamivudinin farmakokinetikasına heç bir təsir göstərməyib.

Hər iki preparat eyni vaxtda təyin edildikdə lamivudin alfa-interferonla heç bir farmakokinetik qarşılıqlı təsire malik olmayıb. Lamivudini adətən istifadə edilən

immunsupressant dərman vasitələri ilə (məs., siklosporin A) eyni vaxtda qəbul edən xəstələrdə klinik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə heç bir əlavə təsir halı müşahidə edilməyib. Buna baxmayaraq rəsmi qarşılıqlı təsir tədqiqatları aparılmayıb.

Emtrisitabin

Oxşarlıq səbəbindən Lavudin® emtrisitabin kimi, sitidin analoqlarla birgə istifadə olunmamalıdır. Bundan əlavə, Lavudin®, digər lamivudin tərkibli dərmanlarla birgə istifadə olunmamalıdır.

Kladribin

In vitro lamivudin kladribinin hüceyrədaxili fosforilizasiyasını inhibə edir və yanaşı istifadə zamanı klinik olaraq kladribinin təsirinin itirilmə riskinə gətirib çıxarır. Bəzi klinik nəticələr lamivudinsə kladribin arasında olan mümkün qarşılıqlı təsiri də dəstəkləyir. Odur ki, lamivudinin kladribinsə yanaşı istifadəsi tövsiyə olunmur.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Hamilə qadınlarda (1000-dən artıq müəyyən edilmiş nəticə) aparılan tədqiqatlardan əldə olunan çoxlu sayda məlumatlara əsasən anadangəlmə toksiklik müəyyən edilməmişdir. Əgər klinik ehtiyac duyularsa Lavudin® hamiləlik zamanı tətbiq edilə bilər.

Lamivudinsə müalicə edilən və sonradan hamilə qalan xəstələrdə lamivudin qəbulu dayandırıldıqda hepatit residivinin mümkünlüyü faktı nəzərdə saxlanılmalıdır.

Laktasiya

İİV müalicəsini almış 200-dən artıq ana və uşaq cütliyünün nəticələrinə əsaslansaq, İİV müalicəsini alan anaların süd verdikləri uşaqlarda lamivudinin zərdab konsentrasiyaları çox aşağıdır (anada zərdabda konsentrasiyasının 4 %-dən az) və süd verilən körpələrdə 24 həftəyə çatdıqda müəyyən edilməyəcək səviyyəyə qədər sürətli şəkildə azalır. Körpənin südlə qəbul etdiyi lamivudinin ümumi miqdarı çox azdır və buna görə də, optimal virusəleyhinə təsirini həyata keçirmək mümkün deyil. Əgər yeni doğulan körpəyə doğuş zamanı hepatit B virusuna qarşı uyğun profilaktik tədbirləri həyata keçirilibsə və lamivudinin ana südündə aşağı konsentrasiyası, südəmə uşaqlarda əlavə təsirlərə səbəb olması haqqında məlumat olmadığı üçün anada hepatit B virusunun olması süd vermək üçün əks göstəriş deyildir. Buna görə, uşaq üçün ana südünün əhəmiyyətini və qadın üçün terapiyanın faydalı olduğunu nəzərə alaraq HBV əleyhinə lamivudinsə müalicə alan süd verən analarda süd verməsi mümkündür. Müvafiq profilaktikaya baxmayaraq, HBV-nin ana vasitəsilə keçdiyi halda, körpədə lamivudinsə qarşı rezistent mutasiyaların yaranma riskini azaltmaq üçün süd vermənin dayandırılması məqsədə uyğundur.

Mitoxondrial disfunksiya

In vitro və *in vivo* nukleozid və nukleotid analoqlarının müxtəlif dərəcədə mitoxondrial zədələnmələrə səbəb olduğunu nümayiş etdirilib.

Nukleozid analoqların körpələrdə ana bətnində olduqda və/və ya doğuşdan sonra aşkar edilmiş mitoxondrial disfunksiya barədə məlumatlar mövcuddur.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Lamivudinsə müalicə zamanı halsızlıq və yorğunluq qeydə alındığı barədə xəstələrə məlumat verilməlidir. Nəqliyyat vasitələrindən və digər potensial təhlükəli mexanizmlərdən istifadə etmək qabiliyyətinə baxılarda xəstənin klinik vəziyyətini və lamivudinin əlavə təsirləri nəzərə alınmalıdır.

İstifadə qaydası və dozası

Dozalanma

Lavudin®-lə müalicəyə başlamaq qərarı xroniki hepatit B xəstəliyinin müalicəsində təcrübəsi olan həkim tərəfindən verilməlidir.

Yetkin insanlar

Lavudin®-in tövsiyə olunan dozası gündə 100 mq-dır.

Lamivudin dekompensasiya mərhələsində qaraciyər xəstəliyi olan xəstələrə virusun rezistentlik riskini azaltmaq və virusun azalmasına sürətli şəkildə nail olmaq üçün lamivudina qarşı çarpaz rezistentliyi olmayan ikinci preparat ilə birgə tətbiq edilməlidir.

Müalicənin müddəti

Müalicənin müddəti qeyri müəyyəndir.

- Sirrozsuz HBeAg müsbət xroniki hepatit B (XBH) olan xəstələrdə viroloji residiv riskini məhdudlaşdırmaq üçün müalicə HBeAg serokonversiya (HBeAg və HBV DNT itirilməsi HBeAb aşkarlanması) təsdiq ediləndən sonra ən azı 6-12 ay müddətində və ya HBsAg serokonversiyaya qədər və ya effektin yoxa çıxmasına qədər təyin edilməlidir. Müalicə dayandırıldıqdan sonra hər hansı sonrakı viroloji residivin olub olmamasını müəyyən etmək məqsədi ilə serum ALT və HBV DNT səviyyələri müntəzəm olaraq izlənməlidir.

- Sirrozsuz HBeAg mənfi XBH (pre-core mutasiya) olan xəstələrdə müalicə ən azı HBs serokonversiyaya qədər və ya effektin yoxa çıxması təsdiqlənənə qədər təyin edilməlidir. Seçilmiş müalicənin davamlılığının xəstə üçün uyğun olduğunu təsdiq etmək üçün uzun sürən müalicə ilə bərabər müntəzəm olaraq yenidən qiymətləndirmələr tövsiyə edilir.

- Dekompensasiyalı qaraciyər xəstəliyi və ya sirroz olan xəstələrdə, habelə qaraciyər köçürülmüş resipientlərdə müalicəni dayandırmaq məsləhət görülmür.

Əgər Lavudin® dayandırılarsa, xəstələr yenidən hepatitin aşkarlanma ehtimalı olduğundan müntəzəm olaraq nəzarətdə saxlanılmalıdır.

Klinik rezistentlik

İstər HBeAg müsbət, istərsə də HBeAg mənfi XBH olan xəstələrdə YMDD (tirosinemetioninaspartat-aspartat) mutasiyalı HBV inkişafı əvvəlki müalicə səviyyələrində HBV DNT və ALT artımını göstərən lamivudina terapevtik cavabın azalması ilə nəticələnə bilər. Əgər 24 və daha çox həftəlik müalicədə HBV DNT serumu müəyyənləşməyə davam edərsə, lamivudin monoterapiyası qəbul edən xəstələrdə rezistentlik riskini azaltmaq üçün müalicənin modifikasiyası nəzərə tutulmalıdır. YMDD mutasiyalı HBV xəstələrdə lamivudina qarşı çarpaz rezistentliyi olmayan alternativ preparatın əlavə olunması nəzərdə tutulmalıdır.

Xüsusi populyasiya

Uşaqlar və yeniyetmələr

18 yaşından kiçik uşaq və yeniyetmələrdə Lavudin®-in təhlükəsizlik və effektivliyi müəyyənəlməmişdir.

Böyrək çatışmazlığı

Orta və ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə zəifləmiş böyrək klirensi hesabına lamivudin zərərli konsentrasiyaları (AUC) yüksəlib. Buna görə kreatin klirensi < 50 ml/dəq olan xəstələr üçün doza azaldılmalıdır.

Qeyri-müntəzəm hemodializ (həftədə 2-3 dəfə 4 saatdan az və ya 4 saata bərabər hemodializ) olunan xəstələr haqqında mövcud olan məlumatlar göstərir ki, xəstənin kreatin klirensini tənzimləmək üçün lamivudin ilkin dozasını azaldılmasından sonra heç bir doza tənzimlənməsi tələb olunmur.

Qaraciyər çatışmazlığı

Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə, hətta çatışmazlığın son mərhələsində olan və transplantasiya gözləyən xəstələr daxil olmaqla, əldə edilmiş məlumatlar göstərir ki, lamivudin farmakokinetikası qaraciyər funksiyasına əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmir. Bu məlumatlara əsaslanaraq böyrək çatışmazlığı müşahidə edilmədikcə qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə heç bir doza tənzimlənməsi vacib deyil.

Təyinat qaydası

Lavudin® qida ilə və ya qidasız qəbul edilə bilər.

Əlavə təsirləri

Mənfi hallar və laborator anomaliyalar plasebo və lamivudinlə müalicə olunan xəstələrdə eyni olmuşdur. Tez-tez baş verən əlavə təsirlər halsızlıq və yorğunluq, tənəffüs yollarının

infeksiyalara yoluxması, boğaz və badamcıq diskomfortu, baş ağrısı, qarın nahiyyəsində diskomfort və ağrılar, ürəkbulanma, qusma və ishaldan ibarət olub.

Əlavə təsirlər sinif və tezliyə görə orqanlar sisteminə uyğun olaraq aşağıda qeyd olunub. Tezlik kateqoriyaları ən azı lamivudinlə əlaqədar ola biləcək əlavə təsirlər əsasında təyin edilib. Tezliklər aşağıdakı kimi təsnif edilir: çox tez-tez ($\geq 1/10$), tez-tez ($\geq 1/100$ -dən $< 1/10$ -a qədər), bəzən ($\geq 1/1000$ -dən $< 1/100$ -ə qədər), nadir hallarda ($\geq 1/10000$ -dən $< 1/1000$ -ə qədər), çox nadir hallarda ($< 1/10000$) və məlum deyil (əldə edilmiş məlumatlara əsasən qiymətləndirmək mümkün deyil).

Əlavə təsirlər üçün təyin edilmiş tezlik kateqoriyaları əsasən 100 mq lamivudin qəbul edən xroniki hepatit B viruslu ümumi 1171 xəstəni əhatə etmiş klinik təcrübələrə əsaslanıb.

Qan və limfatik sistemin pozulmaları

Məlum deyil: trombositopeniya.

Metabolizm və qidalanma tərəfindən baş verən pozulmalar

Çox nadir hallarda: laktoasidoz.

İmmun sisteminin pozulmaları

Nadir: angioödem.

Hepatobilyar pozulmalar

Çox tez-tez: ALT-nin yüksəlmələri.

Müalicə vaxtı, qaraciyər ağırlaşması ilkin olaraq zərdabda ALT səviyyəsinin yüksəlməsi, Hepatit B xəstəliyinin kəskinləşməsi barədə məlumat verib və lamivudinin qəbulu dayandırılıb. Bir çox halda özü aradan qalxmışdır, ölüm çox nadir hallarda müşahidə olunub.

Dəri və dərialtı toxuma pozulmaları

Tez-tez: səpgi, qaşınma.

Dayağ-hərəkət aparatı və birləşdirici toxuma pozulmaları

Tez-tez: KFK yüksəlmələri.

Tez-tez: mialgiya və qıcolmalar daxil olmaqla əzələ pozulmaları*.

Məlum deyil: rabdomioliz.

*III faza tədqiqatlarında lamivudinlə müalicə olunan qrupda əlavə təsirlərin tezliyi plasebo ilə müqayisədə yüksək olmayıb.

İİV infeksiyalı xəstələrdə pankreatit və periferik nevropatiya (və ya paresteziya) halları barədə məlumat verilib. Plasebo və lamivudinlə müalicə olunan xroniki hepatit B virusu olan xəstələrdə bu halların əhatə dairəsindəki fərq müşahidə edilməyib.

İİV xəstələrində nukleozid analogi terapiya birləşməsinin tətbiqi ilə bəzən ölüm, adətən kəskin qaraciyər böyüməsi və qaraciyər steatozu ilə uyğunlaşan laktik asidoz hallar barədə məlumat verilib. Hepatit B əleyhinə lamivudin qəbul edən xəstələrdə laktik asidoz barədə az məlumat var.

***DƏRMAN QƏBULU ZAMANI GÖZLƏNİLMƏZ ƏLAVƏ TƏSİRLƏR YARANDIQDA
HƏKİMİNİZƏ MÜRACİƏT EDİN!***

Doza həddinin aşılması

Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda lamivudinin yüksək dozalarda təyini hər hansı bir orqanın zəhərlənməsi ilə nəticələnməyib. İnsanlarda doza həddinin kəskin şəkildə yüksəlməsinə dair məhdud məlumatlar mövcuddur. Heç bir ölüm halı baş verməyib və xəstələr sağalıb. Belə doza həddinin aşılması heç bir xüsusi əlamət və ya simptom ilə müşahidə olunmayıb.

Əgər doza həddi aşılırsa, xəstə nəzarət altına alınmalı və müvafiq olaraq standart dəstəkləyici müalicə tətbiq edilməlidir. Lamivudin dializ ilə xaric olduğundan, doza həddinin aşılmasının müalicəsində davamlı hemodializ tətbiq edilə bilər, baxmayaraq ki, bu tədqiq edilməyib.

Buraxılış forması

Lavudin® 100 mq 14 tablet, blisterdə. 2 blister (28 tablet) və ya 6 blister (84 tablet) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25 °C-dən aşağı temperaturda, orijinal qutusunda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Sancaklar 81100 Düzce/Türkiye.

Lisənziya sahibi

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Ümraniye 34768 İstanbul/Türkiye.