

12.12.2016

НД РБ

4771 - 2014

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ЭПИВИР™/EPIVIR®

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь
 от 24.01.2017 г. № 57
 КЛС № 1 от 13.01.2017 г.

Торговое название: Эпивир™

Международное непатентованное название: ламивудин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

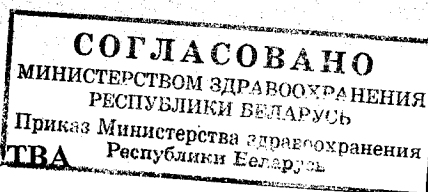
СОСТАВ на 1 таблетку

Компоненты	Содержание, мг / таб.
Ядро таблетки:	
Действующее вещество	
Ламивудин	150,0
Вспомогательные вещества	
Микrokристаллическая целлюлоза	138,75
Натрия крахмалгликолят, тип А	9,00
Магния стеарат	2,25
Оболочка таблетки:	
Опадры® YS-1-7706-G белый следующего состава (в процентах):	6,75–8,25
Гипромеллоза	59,75 %
Титана диоксид	31,25 %
Макрогол 400 (полиэтиленгликоль 400)	8,00 %
Полисорбат 80	1,0 %

Описание: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ромбовидной формы белого цвета с выгравированной надписью “GX CJ7” на каждой стороне таблетки и риской на каждой стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AF05.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***Механизм действия*

Ламивудин является нуклеозидным аналогом, обладающим активностью в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вируса гепатита В. Внутри клеток ламивудин метаболизируется до ламивудина 5'-трифосфата (активная форма). Основным механизмом его действия – блокирование цепи обратной транскрипции вируса. Трифосфат обладает избирательной ингибирующей активностью в отношении репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro*. Он также эффективен в отношении клинических штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Не наблюдалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин и зидовудин).

Резистентность

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена заменой аминокислоты в кодоне M184V, расположенном близко к активному центру вирусной обратной транскриптазы (ОТ). Эта мутация наблюдается как *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которым проводилась антиретровирусная терапия, включающая ламивудин. При мутации в кодоне M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и уменьшается способность вируса к репликации *in vitro*. Исследования *in vitro* указывают на то, что штаммы ВИЧ, устойчивые к зидовудину, могут приобрести к нему чувствительность в случае одновременного развития резистентности к ламивудину. Клиническая значимость этого явления не установлена.

Данные *in vitro* демонстрируют, что продолжение приема ламивудина в рамках антиретровирусной терапии, несмотря на развитие мутации M184V, может обеспечить остаточную анти-ретровирусную активность (вероятно, через повреждение репликативной способности вируса). Клиническая значимость данного явления не установлена. Имеющиеся клинические данные очень ограничены и не позволяют сделать какие-либо надежные выводы. В любом случае предпочтительным является начало терапии ингибиторами обратной транскриптазы, к которым чувствительны штаммы ВИЧ, нежели продолжение терапии ламивудином. Продолжение лечения ламивудином в случае развития мутации M184V может рассматриваться только в том случае, когда нет возможности приема каких-либо других ингибиторов обратной транскриптазы.

Мутации в сайте M184V приводят к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Зидовудин и ставудин сохраняют свою активность в отношении штаммов ВИЧ-1,

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Прием Министрства здравоохранения
 Республики Беларусь

резистентных к ламивудину. Абакавир сохраняет активность в отношении штаммов ВИЧ-1, имеющих только M184V мутацию, резистентных к ламивудину. У штаммов ВИЧ с M184V мутациями определяется не более чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину; клиническое значение этого явления не установлено. Тесты на чувствительность ВИЧ к различным антиретровирусным препаратам *in vitro* не были стандартизованы и поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы.

В исследованиях *in vitro* ламивудин оказывает слабое цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, а также на лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии и ряд других стволовых клеток костного мозга.

Фармакокинетика

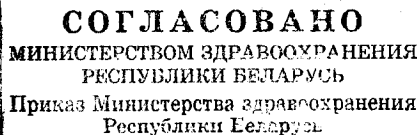
Всасывание

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80–85 %. Среднее время (t_{max}) достижения максимальных концентраций (C_{max}) ламивудина в сыворотке после приема внутрь составляет около 1 часа. По данным исследования на здоровых добровольцах, при назначении ламивудина в терапевтических дозах 150 мг два раза в сутки средние равновесные концентрации ламивудина (C_{max} и C_{min}) в плазме составляют 1,2 мкг/мл (24%) и 0,09 мкг/мл (27%) соответственно. Средняя величина AUC в течение интервала дозирования 12 часов составляет 4,7 мкг·ч/мл (18%). Прием ламивудина в терапевтических дозах 300 мг один раз в сутки приводит к средним равновесным концентрациям C_{max} 2,0 мкг/мл (26%), C_{min} 0,04 мкг/мл (34%) и 24 ч AUC 8,9 мкг·ч/мл (21%).

Таблетка ламивудина 150 мг пропорционально дозе биоэквивалентна таблетке 300 мг в отношении AUC_{∞} , C_{max} , и t_{max} . Прием таблеток биоэквивалентен применению раствора для приема внутрь с точки зрения AUC_{∞} и C_{max} у взрослых. Наблюдались различия во всасывании между взрослыми пациентами и детьми (см. раздел «Особые группы пациентов»).

Прием ламивудина вместе с пищей вызывает увеличение t_{max} и снижение C_{max} (на 47 %), однако не влияет на общую степень абсорбции (рассчитанную на основании площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время»).

Крошение таблеток и прием их с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не меняет фармакологические свойства препарата и клинический эффект. Эти выводы основаны на физико-химических и фармакокинетических характеристиках действующего вещества, при условии, что пациент раскрошит и немедленно примет



100% таблетки.

Совместное применение ламивудина с зидовудином приводит к увеличению экспозиции зидовудина на 13% и на 28% увеличивает пиковые концентрации в плазме. Данное явление не считается значимым для безопасности пациента и, таким образом, не требует коррекции режима дозирования.

Распределение

При внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет в среднем 1,3 л / кг, а период полувыведения — 5–7 часов. В среднем системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л / ч / кг. Ламивудин выводится преимущественно почками (более 70 %) через систему транспорта органических катионов.

В терапевтическом диапазоне доз ламивудин имеет линейную фармакокинетику и в незначительной степени связывается с основным белком плазмы крови – альбумином (< 16% - 36% в исследованиях *in vitro*).

Ограниченные данные демонстрируют, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и в спинномозговую жидкость. Через 2–4 часа после приема внутрь соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке составляло приблизительно 0,12. Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны.

Метаболизм

Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат, имеет более длительный период полувыведения из клеток (16–19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы (5–7 часов). В исследованиях на 60 здоровых добровольцах было показано, что фармакокинетические параметры ламивудина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в равновесном состоянии эквивалентны таковым при приеме в дозе 150 мг 2 раза в сутки по показателям площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» на протяжении 24 часов (AUC_{24}) и C_{max} для внутриклеточного ламивудина трифосфата.

Ламивудин, в основном, выводится почками в неизменном виде. Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами очень мала, вследствие ограниченного метаболизма в печени (5-10%) и незначительной степени связывания с белками плазмы.

Выведение

Исследования на пациентах с почечной недостаточностью указывают на то, что дисфункция почек оказывает влияние на выведение ламивудина. Рекомендуемый режим дозирования для пациентов с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мл представлен

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

в разделе «Способ применения и дозы».

Взаимодействие с триметопримом, элементом ко-тримоксазола, на ~~40%~~ увеличивает экспозицию ламивудина при приеме в терапевтических дозах. Данное явление не требует коррекции режима дозирования, при условии, что пациент не страдает сопутствующей почечной недостаточностью. Совместное введение ко-тримоксазола и ламивудина у пациентов с почечной недостаточностью должно быть тщательно оценено.

Особые группы пациентов

• Дети

Абсолютная биодоступность ламивудина (приблизительно 58-66 %) была ниже и более вариабельной у детей младше 12 лет. У детей прием ламивудина в виде таблеток одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме таблеток обеспечивал более высокие значения AUC_{∞} и C_{max} ламивудина в плазме крови по сравнению с приемом ламивудина и других антиретровирусных средств в виде раствора для приема внутрь. У детей, принимавших ламивудин в виде раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, была достигнута экспозиция ламивудина в плазме крови, значения которой находились в диапазоне, полученном у взрослых. У детей, принимавших ламивудин внутрь в виде таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, была достигнута более высокая экспозиция ламивудина в плазме крови по сравнению с детьми, принимавшими раствор для приема внутрь, поскольку в виде таблеток пациенты получают более высокие дозы в мг/кг, и таблетки обладают более высокой биодоступностью (см. раздел «Способ применения и дозы»). Фармакокинетические исследования у детей препарата в виде раствора для приема внутрь и таблеток показали, что прием препарата один раз в сутки обеспечивает AUC_{0-24} , эквивалентную таковой при приеме препарата два раза в сутки в той же суточной дозе.

Недостаточно данных по фармакокинетике препарата у детей в возрасте младше трех месяцев. У новорожденных на первой неделе жизни, вероятно вследствие незрелости почечной функции и вариабельности всасывания, клиренс ламивудина при приеме внутрь снижен по сравнению с детьми более старшего возраста. Таким образом, для достижения одинакового эффекта у взрослых и детей рекомендованная доза для новорожденных составляет 4 мг/кг/сут. Оценка на основе клубочковой фильтрации позволяет сделать вывод о том, что для достижения одинаковой экспозиции у взрослых и детей рекомендуемая доза для приема детьми в возрасте с 6 недель может составлять 8 мг/кг/сут.

НД РБ
4771 - 2014

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Фармакокинетические данные были получены в рамках трех фармакокинетических исследований (PENTA 13, PENTA 15 и ФК исследование ARROW), в которых принимали участие дети в возрасте младше 12-ти лет. Полученные данные представлены в нижеприведенной таблице:

Резюме равновесных концентраций ламивудина в плазме (0-24) мкг.ч/мл и статистическое сравнение дозирования внутрь 1 и 2 раза в сутки в различных исследованиях

Исследование	Возрастная группа	Ламивудин 8 мг/кг один раз в сутки Среднее геометрическое (95% ДИ)*	Ламивудин 4 мг/кг два раза в сутки Среднее геометрическое (95% ДИ)	Сравнение дозирования 1 раз в сутки и 2 раза в сутки Среднее соотношение обобщенным методом наименьших квадратов (90% ДИ)
ФК исследование ARROW Часть 1	3-12 лет (N = 35)	13.0 (11.4, 14.9)	12.0 (10.7, 13.4)	1.09 (0.979, 1.20)
PENTA 13	2-12 лет (N = 19)	9.80 (8.64, 11.1)	8.88 (7.67, 10.3)	1.12 (1.03, 1.21)
PENTA 15	3-36 месяцев (N = 17)	8.66 (7.46, 10.1)	9.48 (7.89, 11.40)	0.91 (0.79, 1.06)

*ДИ – доверительный интервал

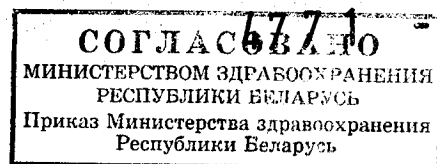
В исследовании PENTA 15 среднее геометрическое AUC (0-24) ламивудина в плазме (95% ДИ) у 4 пациентов в возрасте до 12 месяцев, которые были переведены с режима дозирования два раза в сутки на режим один раз в сутки, составило 10.31 (6.26, 17.0) мкг.ч/мл при режиме дозирования один раз в сутки и 9.24 (4.66, 18.3) мкг.ч/мл – при режиме дозирования два раза в сутки.

• **Беременность**

После приема внутрь фармакокинетика ламивудина у женщин на поздних стадиях беременности не отличается от его фармакокинетики у небеременных.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии взрослых и пациентов детского возраста.



2014

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ламивудину или любому другому компоненту препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначение лекарственного средства Эпивир™ допускается только специалистом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Эпивир™ применяется внутрь вне зависимости от приема пищи.

Для обеспечения точности дозирования препарата таблетки рекомендуется проглатывать полностью без деления.

Для лечения детей в возрасте старше трех месяцев и весом менее 14 кг, а также для тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма раствор для приема внутрь (см. раздел «Меры предосторожности»).

Однако в качестве альтернативы для пациентов, которые не могут проглотить таблетку, допускается деление и крошение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Всё количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

Взрослые, подростки и дети (с массой тела не менее 25 кг)

Рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки: по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг в сутки в один прием (см. раздел «Меры предосторожности»).

Дети (с массой тела менее 25 кг)

Рекомендуемый режим дозирования для различных весовых групп:

Дети с массой тела от ≥ 20 кг до < 25 кг: Рекомендуемая общая суточная доза ламивудина составляет 225 мг. Она может быть принята в виде половины таблетки 150 мг (75 мг) утром и одной целой таблетки 150 мг вечером, или полутора таблеток 150 мг (225 мг) один раз в сутки.

Дети с массой тела от 14 до < 20 кг

Рекомендуемая общая суточная доза ламивудина составляет 150 мг. Она может быть принята в виде половины таблетки 150 мг (75 мг) 2 раза в сутки или одной целой таблетки 150 мг один раз в сутки.

Дети в возрасте младше 3 месяцев: имеющиеся ограниченные данные не позволяют дать специфические рекомендации по дозированию.

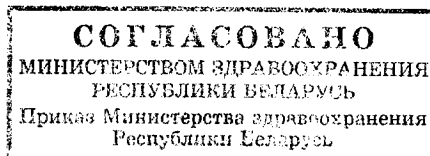
Пациентам, переходящим с двухразового суточного режима дозирования к режиму дозирования один раз в сутки, следует принимать рекомендуемую однократную суточную дозу (как описано выше) приблизительно через 12 часов после последней дозы двухразового режима дозирования, а после этого принимать рекомендуемую однократную суточную дозу (см. выше) приблизительно каждые 24 часа. При

НД РБ
4771 - 2014

возвращении к двухразовому режиму дозирования пациентам следует принимать рекомендуемую двухразовую дозу приблизительно через 24 часа после последней однократной суточной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста



В настоящее время данных о фармакокинети́ке ламивудина у этой категории пациентов недостаточно, однако, следует проявлять особое внимание к этой категории пациентов из-за возрастного снижения выделительной функции почек и изменений показателей крови.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме повышена вследствие снижения клиренса ламивудина. Поэтому дозу препарата необходимо снизить, используя для пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин ЭпивирTM в форме раствора для приема внутрь (см. таблицу ниже).

Подбор дозы ламивудина у взрослых, подростков и детей (с массой тела не менее 25 кг)

Клиренс креатинина (мл / мин)	Первая доза	Поддерживающая доза
≥50	300 мг или 150 мг	300 мг один раз в сутки 150 мг 2 раза в сутки
30–<50	150 мг	150 мг 1 раз в сутки
<30	Поскольку требуемые дозы менее 150 мг, необходимо применять другую лекарственную форму — раствор для приема внутрь	
15 до <30	150 мг	100 мг один раз в сутки
5 до <15	150 мг	50 мг один раз в сутки
<5	50 мг	25 мг один раз в сутки

Отсутствуют данные по использованию ламивудина у детей с нарушением функции почек. На основе допущения о том, что клиренс креатинина и клиренс ламивудина коррелируют одинаково у детей и взрослых, у детей с нарушениями функции почек рекомендуется такая же схема снижения дозы препарата в зависимости от значения клиренса креатинина, как у взрослых. Раствор ЭпивирTM для приема внутрь 10 мг/мл

может быть наиболее подходящей лекарственной формой для достижения рекомендуемой поддерживающей дозы у детей с нарушением функции почек.

Подбор дозы ламивудина у детей в возрасте не менее 3 месяцев и с массой тела менее 25 кг

Клиренс креатинина (мл / мин)	Первая доза	Поддерживающая доза
≥50	8 мг/кг или 4 мг/кг	8 мг/кг 1 раза в сутки 4 мг/кг 2 раза в сутки
30–<50	4 мг/кг	4 мг/кг 1 раз в сутки
15–<30	4 мг/кг	2.6 мг/кг 1 раз в сутки
5–<15	4 мг/кг	1.3 мг/кг 1 раз в сутки
<5	1.3 мг/кг	0.7 мг/кг 1 раз в сутки

Пациенты с нарушением функции печени

Данные, полученные у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени, показывают, что нарушение функции печени не оказывает значимого влияния на фармакокинетику ламивудина. На основе этих данных, снижения дозы Эпивир™ не требуется у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями функции печени, если только нарушения не сопровождаются почечной недостаточностью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Описанные ниже нежелательные реакции отмечались при лечении ВИЧ-инфекции препаратом Эпивир™.

Побочные реакции, которые, как минимум, возможно связаны с лечением, перечислены ниже в соответствии с системно-органным классом и абсолютной частотой.

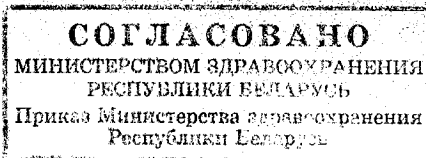
Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: очень часто (> 1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10,000, <1/1000), очень редко (<1/10000). Нежелательные реакции по системам перечислены в порядке убывания их тяжести.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: нечасто – нейтропения и анемия (иногда тяжелые), тромбоцитопения; очень редко – аплазия эритроидного ростка костного мозга.

Со стороны метаболизма и питания: очень редко – лактоацидоз.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница; очень редко –

НД РБ
4771 - 2014



периферическая нейропатия (или парестезия).

Со стороны дыхательной системы и органов средостения: часто – кашель, назальные симптомы.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, боли или спазмы в животе, диарея; редко – панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто – транзиторное повышение активности печеночных ферментов; редко – гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, алопеция, редко – ангионевротический отек.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – артралгия, мышечные нарушения; редко – рабдомиолиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – чувство усталости, недомогание, лихорадка.

В ходе антиретровирусного лечения может наблюдаться увеличение веса и уровней липидов и глюкозы в крови (см. раздел «Меры предосторожности»).

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии возможно обострение воспалительного процесса, обусловленного бессимптомной или вялотекущей оппортунистической инфекцией. Аутоиммунные нарушения (например, такие как диффузный токсический зоб) отмечались в условиях иммунной реактивации; однако время их начала вариабельно, и эти нарушения могут возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел «Меры предосторожности»).

Сообщалось о случаях остеонекроза, в частности, у пациентов с такими факторами риска, как поздние стадии ВИЧ-инфекции или длительная комбинированная антиретровирусная терапия (частота встречаемости неизвестна).

Применение у детей

1206 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте с трех месяцев до 17 лет принимали участие в исследовании ARROW (COL105677), при этом 669 из них принимали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки. У детей, принимавших препарат один или два раза в сутки, не было выявлено дополнительных проблем, связанных с безопасностью, по сравнению со взрослыми пациентами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Применение высоких доз ламивудина в исследованиях на животных не приводило к токсическому воздействию на органы. Имеются немногочисленные данные о последствиях острой передозировки ламивудина у человека. Летальных исходов не

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4771 - 2014

отмечалось, состояние всех больных нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов передозировки ламивудина выявлено не было.

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится из организма с помощью диализа, возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Изучение лекарственного взаимодействия проводилось только на взрослых.

Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами низка, поскольку ламивудин весьма слабо метаболизируется, в незначительной степени связывается с белками плазмы и практически полностью выводится почками.

Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола в дозе 160/800 мг (ко-тримоксазол) повышает концентрацию ламивудина в плазме крови приблизительно на 40 % (за счет взаимодействия с триметопримом, сульфаметоксазол не взаимодействует).

Однако при отсутствии нарушения функции почек снижения дозы ламивудина не требуется. На фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола ламивудин не влияет. При обоснованном совместном назначении препаратов необходимо контролировать состояние пациента. Следует избегать одновременного приема ламивудина с высокими дозами ко-тримоксазола для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза.

Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с другими препаратами, в частности, если основным путем их выведения является активная канальцевая секреция через систему транспорта органических катионов, например, с триметопримом. Другие препараты (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. Нуклеозидные аналоги (например, диданозин), подобные зидовудину, не выводятся с помощью указанного механизма, и, по-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином.

При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдается умеренное (на 28 %) увеличение C_{max} зидовудина в плазме, при этом AUC существенно не изменяется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

В связи со схожестью ЭпивирTM не следует назначать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин. Кроме того, ЭпивирTM не следует принимать с любыми другими лекарственными средствами, содержащими ламивудин (см. раздел «Меры предосторожности»).

НД РБ
4771 - 2014

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что сопровождается потенциальным риском потери эффективности кладрибина в случае их комбинации в клинических условиях. Некоторые клинические данные также указывают на возможное взаимодействие между ламивудином и кладрибином. Поэтому совместное применение ламивудина и кладрибина не рекомендуется (см. раздел «Меры предосторожности»).

В метаболизм ламивудина не вовлекается СYP3A, поэтому взаимодействие препарата с лекарственными средствами, метаболизирующимися этой системой, например, ингибиторами протеазы, маловероятно.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

В то время как было продемонстрировано, что эффективная вирусная супрессия на фоне антиретровирусной терапии значительно снижает риск передачи ВИЧ половым путем, остаточный риск передачи не может быть исключен. Следует соблюдать соответствующие меры предосторожности в соответствии с официальными руководствами.

Применение ламивудина в качестве монотерапии не рекомендуется.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме повышена вследствие снижения клиренса препарата, поэтому требуется коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Тройная нуклеозидная терапия

Сообщалось о высоком уровне вирусологической неэффективности и возникновении резистентности на ранней стадии при комбинированном применении препарата с тенофовир дизопроксил фумаратом и абакавиром, а также в комбинации с тенофовир дизопроксил фумаратом и диданозином при приеме один раз в сутки.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих ламивудин или другие антиретровирусные препараты, могут развиваться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ, поэтому они должны находиться под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Панкреатит

Редко на фоне приема препарата развивается панкреатит. Однако неясно, связано ли его развитие с приемом антиретровирусных препаратов или с самой ВИЧ-инфекцией. ЭпивирTM следует немедленно отменить, если появляются клинические симптомы панкреатита и характерные изменения лабораторных показателей.

Митохондриальная дисфункция после внутриутробной экспозиции

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги способны в различной степени влиять на митохондриальную функцию, что наиболее выражено при приеме ставудина, диданозина и зидовудина. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в утробе матери и/или в постнатальном периоде; данные сообщения в основном касались режимов терапии, содержащих зидовудин. Основные побочные реакции включали гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Данные реакции обычно носили временный характер. В редких случаях были зафиксированы отсроченные неврологические расстройства (гипертония, судороги, нарушение поведения). В настоящее время неизвестно, носят ли данные неврологические расстройства временный или постоянный характер. Возможность подобных реакций следует рассматривать в отношении любого ребенка, подвергшегося в период внутриутробного развития воздействию аналогов нуклеозидов или нуклеотидов, у которого наблюдаются тяжелые клинические проявления неясной этиологии, в особенности, неврологические нарушения. Данные наблюдения не противоречат действующим национальным рекомендациям по антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Изменение массы тела и метаболических параметров

В ходе антиретровирусной терапии может происходить набор веса и увеличение уровня липидов и глюкозы в крови. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях были получены факты, свидетельствующие о связи повышения уровня липидов в крови с лечением, в то время как значимые доказательства того, что набор массы тела связан с конкретным лечением, отсутствуют. Мониторинг уровня липидов и глюкозы в крови следует проводить в соответствии с принятыми руководствами в области лечения ВИЧ. Расстройства липидного обмена следует лечить в соответствии с клинической картиной.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии возможно обострение воспалительного процесса, обусловленного бессимптомной или вялотекущей оппортунистической инфекцией, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Как правило, подобные реакции наблюдались в первые недели или месяцы после начала АРТ. Наиболее значимые примеры – цитомегаловирусный

ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмоцистная пневмония. Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и без промедления начинать лечение. Аутоиммунные нарушения (например, такие как диффузный токсический зоб) отмечались в условиях иммунной реактивации; однако время их начала варьиabelно, и эти нарушения могут возникать через много месяцев после начала терапии.

Заболевания печени

Если ламивудин используется для лечения одновременно ВИЧ инфекции и гепатита В, дополнительная информация о применении ламивудина при лечении гепатита В доступна в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Зеффикс.

Пациенты, имеющие хронический гепатит В или С и получавшие комбинированную антиретровирусную терапию, находятся в группе повышенного риска развития тяжелых и потенциально летальных печеночных побочных реакций. В случае имеющейся сопутствующей антивирусной терапии гепатита В или С следует также обращаться к инструкции по медицинскому применению каждого из лекарственных препаратов.

При отмене терапии ЭпивирTM у пациентов, ко-инфицированных вирусом гепатита В, рекомендуется проводить периодический мониторинг функциональных печеночных тестов и маркеров репликации вируса гепатита В, поскольку отмена ламивудина может привести к обострению гепатита (см. инструкцию Зеффикс).

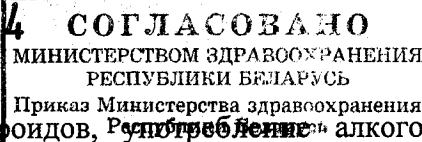
У пациентов с ранее имеющейся печеночной дисфункцией, включая хронический активный гепатит, имеется более высокая частота развития нарушений печеночной функции на фоне комбинированной антиретровирусной терапии, в связи с чем требуется наблюдение за такими пациентами согласно стандартной практике. При наличии доказательств ухудшения течения заболевания печени, необходимо рассмотреть вопрос о приостановке либо об отмене терапии (см. раздел «Побочное действие»).

Применение у детей

В педиатрическом исследовании (исследование ARROW) частота вирусологической супрессии была ниже и вирусная резистентность развивалась чаще у детей, которые получали ЭпивирTM в виде раствора для приема внутрь по сравнению с детьми, которые получали таблетки. По возможности у детей предпочтительнее использовать ЭпивирTM в форме таблеток.

Остеонекроз

Несмотря на то, что в настоящее время этиология остеонекроза рассматривается как



многофакторная (включая применения кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелую иммуносупрессию, повышенный индекс массы тела), случаи остеонекроза отмечаются в большей степени у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции или у пациентов, находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. В случае если пациентов беспокоят боли и дискомфорт в суставах, тугоподвижность суставов или затруднение при движении, рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

ЭпивирTM не следует применять совместно с другими лекарственными средствами, содержащими ламивудин, а также с лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин (см. раздел «Взаимодействие с лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

Не рекомендуется применять комбинацию ламивудина с кладрибином (см. раздел «Взаимодействие с лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность

Как правило, при принятии решения о применении антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин, а также для последующего снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденным, во внимание принимаются как данные исследований на животных, так и клинический опыт применения у беременных женщин.

Исследования на животных выявили увеличение количества смертей эмбрионов на ранней стадии развития при применении ламивудина у кроликов, но не у крыс. Было показано, что у человека ламивудин проникает через плаценту.

Более 1000 исходов беременностей у женщин, принимавших ламивудин в первом триместре, и более 1000 исходов беременностей у женщин, получавших ламивудин во втором и третьем триместрах, указывают на отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия абакавира. ЭпивирTM следует принимать во время беременности только при наличии явной клинической необходимости. На основе этих данных мальформативный риск для человека маловероятен.

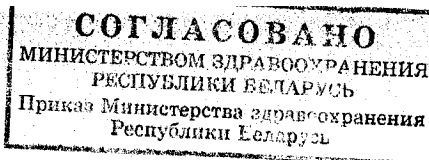
Для пациенток с ко-инфекцией гепатита, получающих ламивудин и впоследствии забеременевших, следует учитывать возможность рецидива гепатита при прекращении приема ламивудина.

Митохондриальная дисфункция

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги, как было продемонстрировано в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, способны вызывать митохондриальные повреждения различной

НД РБ

4771 - 2014



степени. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в утробе матери и/или в постнатальном периоде (см. раздел «Меры предосторожности»).

Грудное вскармливание

После приема внутрь ламивудин выделяется с грудным молоком; при этом концентрация его в грудном молоке практически не отличается от его концентрации в сыворотке.

Основываясь на более чем 200 случаях наблюдения за матерью и ребенком, получавших лечение против ВИЧ, концентрация ламивудина в сыворотке ребенка, вскармливаемого матерью, получающей лечение против ВИЧ, является очень низкой (менее 4% от концентрации в материнской сыворотке) и постепенно уменьшается до неопределяемых уровней при достижении вскармливаемым младенцем возраста 24 недель. Данные по безопасности ламивудина у детей в возрасте до трех месяцев отсутствуют. ВИЧ-инфицированным женщинам ни при каких обстоятельствах не рекомендуется кормить ребенка грудью во избежание передачи ВИЧ.

Фертильность

Исследования на животных не выявили влияния ламивудина на фертильность.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ

Специальных исследований влияния ламивудина на способность управлять автомобилем/ механизмами не проводилось.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 150 мг.

По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный крышкой с устройством, защищающим от вскрытия флакона детьми и контролем первого вскрытия. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

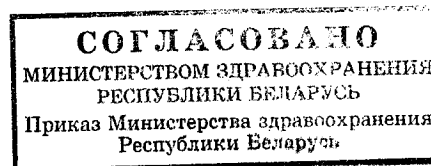
СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.



ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А. / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

Польша, г. Познань, 60-322, ул. Грюнвальдска, 189 / ul. Grunwaldzka, 189, 60-322,
Poznan, Poland.

За дополнительной информацией обращаться:

Представительство ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в
Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400

Тел.: + 375 17 213 20 16; факс + 375 17 213 18 66

ЭПИВИР является товарным знаком группы компаний ViiV Healthcare.