МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 002982 - 290415

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛАМИВУДИН

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер

Торговое наименование

Ламивудин

Международное непатентованное наименование

Ламивудин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

активное вещество: ламивудин 150 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 45 мг, целлюлоза микрокристаллическая 72 мг, натрия кроскармеллоза 24 мг, повидон 6 мг, магния стеарат 3 мг;

вспомогательные вещества для оболочки: Опадрай II (серия 85), в том числе: спирт поливиниловый 3,6 мг, макрогол 1,818 мг, тальк 1,332 мг, титана диоксид 2,25 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: J05AF05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ламивудин является высокоэффективным избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2 in vitro. Также активен в отношении штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Внутри клеток ламивудин метаболизируется до 5'-трифосфата (активная форма), период полувыведения ($T_{1/2}$) которого из клеток составляет 16-19 часов. Ламивудина-5'-трифосфат

в незначительной степени ингибирует РНК- и ДНК-зависимую обратную транскриптазу ВИЧ.

Основной механизм его действия — блокирование синтеза растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Показано, что ламивудин оказывает аддитивное или синергическое действие по отношению к другим антиретровирусным препаратам, прежде всего к зидовудину, угнетая репликацию ВИЧ в культуре клеток.

Ламивудин не нарушает нормальный клеточный метаболизм ДНК и не оказывает существенного влияния на содержание ядерной и митохондриальной ДНК в клетках млекопитающих.

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. Таким образом, in vitro ламивудин обладает высоким терапевтическим индексом.

Одна из причин развития резистентности ВИЧ-1 к ламивудину — появление изменений в M184V вирусного генома, который тесно связан с активным сайтом обратной транскриптазы ВИЧ. Штаммы ВИЧ-1 с мутациями M184V могут появляться как in vitro, так и в организме пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, включающую ламивудин. Такие штаммы вируса характеризуются сниженной чувствительностью к ламивудину и слабой способностью к репликации in vitro. In vitro штаммы ВИЧ, устойчивые к зидовудину, могут приобрести к нему чувствительность в случае одновременного развития резистентности к ламивудину. Клиническая значимость этого явления не установлена.

Мутации в кодоне 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, резистентных к ламивудину. Абакавир сохраняет антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, имеющих M184V мутацию, резистентных к ламивудину. У штаммов ВИЧ с M184V мутациями определяется не более чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину и залцитабину; 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.

Согласно данным клинических исследований, применение ламивудина в комбинации с зидовудином уменьшает вирусную нагрузку ВИЧ-1 в крови и увеличивает содержание CD4-лимфоцитов. Установлено, что ламивудин в комбинации с зидовудином или с

зидовудином и другими препаратами значительно снижает риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и летального исхода. У штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов, получавших ламивудин, отмечалось снижение чувствительности к ламивудину in vitro.

Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов ВИЧ. Ламивудин получил широкое распространение как компонент комбинированной антиретровирусной терапии в сочетании с другими нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы или препаратами из других групп (ингибиторы протеазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы).

Показано, что комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ламивудин, эффективна в отношении штаммов ВИЧ с мутациями в кодоне M184V.

Чтобы установить взаимосвязь между чувствительностью ВИЧ к ламивудину in vitro и клиническим эффектом терапии, требуются дополнительные исследования.

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 составляет около 1 часа. При назначении ламивудина в терапевтических дозах (4 мг/кг/сутки в 2 приема с интервалом в 12 часов) C_{max} составляет 1–1,9 мкг/мл.

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

Распределение и связывание с белками плазмы крови

При внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет в среднем 1,3 л/кг, а ($T_{1/2}$) 5–7 часов.

В терапевтическом диапазоне доз ламивудин имеет линейную фармакокинетику и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови.

Установлено, 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.

Метаболизм и выведение

В среднем системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/кг/ч. Ламивудин выводится преимущественно почками (более 70 %) путем активной

канальцевой секреции (система транспорта органических катионов), а также посредством метаболизма в печени (менее 10 %).

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). Имеются данные, 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 ламивудина трифосфата.

Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами очень мала вследствие ограниченного метаболизма в печени, незначительной степени связывания с белками плазмы и почти полного выведения почками ламивудина в неизмененном виде.

Особые группы пациентов

Дети. В целом, фармакокинетика ламивудина у детей сходна с таковой у взрослых. Однако абсолютная биодоступность (примерно 55-65 %) была ниже и более изменчивой у детей младше 12 лет. В дополнение, показатели системного клиренса выше у детей младшей возрастной группы и с возрастом снижаются, достигая уровня взрослых пациентов к 12 годам. Фармакокинетические исследования ламивудина у детей в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, показали, что прием препарата один раз в день эквивалентен приему препарата 2 раза в день по показатлю AUC_{24}. При приеме ламивудина в рекомендованных дозах средние показатели AUC_{24} достигали приблизительно 7,1-13,7 мкг*ч/мл, что сопоставимо с показателями AUC_{24} у взрослых при приеме препарата 1 раз в день.

Пожилые пациенты. Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме повышена, так как его выведение из организма замедлено. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин необходимо снижать дозу ламивудина.

Пациенты с нарушением функции печени. Данные о применении ламивудина у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности свидетельствуют о том, что нарушение функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Беременность. Фармакокинетика ламивудина у беременных не отличается от его фармакокинетики у небеременных. Исследования показали, что ламивудин проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке крови матери и крови из пуповины.

Показания к применению

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ламивудину или другим компонентам препарата.

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Детский возраст до 3 лет, дети с массой тела менее 14 кг.

Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

С осторожностью

Почечная недостаточность с клиренсом креатинина от 30 мл/мин до 50 мл/мин.

Периферическая нейропатия (в том числе в анамнезе).

Панкреатит (в том числе в анамнезе).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных о безопасности ламивудина во время беременности в настоящее время недостаточно. Исследования показали, что ламивудин проникает через плаценту. Ламивудин следует применять при беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Хотя результаты экспериментов на животных не всегда можно экстраполировать на человека, данные исследований на кроликах свидетельствуют о возможном риске спонтанного аборта на ранних сроках беременности. У новорожденных и детей в возрасте до 1 года, матери которых во время беременности и родов принимали препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, описаны случаи незначительного транзиторного повышения концентрации молочной кислоты в сыворотке, очевидно обусловленного митохондриальной дисфункцией. Клиническое значение временного повышения концентрации молочной кислоты в сыворотке не установлено. Кроме того, сообщалось об очень редких случаях задержки развития, судорожного синдрома и других неврологических нарушений. Однако связь этих осложнений с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы во время беременности и его влияние на постнатальное развитие не доказана. Поэтому ВИЧ-инфицированным женщинам во время

беременности, тем не менее, рекомендуется принимать антиретровирусные препараты для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Лактация

По мнению экспертов, всем ВИЧ-инфицированным женщинам следует по возможности отказаться от кормления грудью во избежание передачи вируса ребенку через грудное молоко. После приема внутрь ламивудин выделяется с грудным молоком; при этом концентрация его в грудном молоке практически не отличается от его концентрации в сыворотке (1-8 мкг/мл). Поскольку ВИЧ и ламивудин проникают в грудное молоко, женщинам, принимающим ламивудин, кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Назначение ламивудина допускается только специалистом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Ламивудин принимают внутрь вне зависимости от приема пищи (до, во время или после еды).

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

Взрослые и подростки с массой тела более 30 кг

Рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки: по 150 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки или 300 мг (2 таблетки) в сутки в один прием.

Особые группы пациентов

Дети с массой тела 21 – 30 кг

Рекомендуемая доза составляет 225 мг в сутки – 75 мг (½ таблетки) утром и 150 мг (1 таблетка) вечером или полторы таблетки 1 раз в сутки.

Дети с массой тела 14 – 21 кг

Рекомендуемая доза составляет 150 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки или 75 мг (½ таблетки) 2 раза в сутки.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести концентрация ламивудина в плазме повышена вследствие снижения клиренса ламивудина. Поэтому при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата необходимо снизить, как показано в таблице ниже. У детей с нарушениями функции почек рекомендуется такая же

схема снижения дозы препарата в зависимости от значения клиренса креатинина, как у взрослых.

Подбор дозы ламивудина в зависимости от клиренса креатинина при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела не менее 30 кг.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Стартовая доза (первая доза препарата)	Поддерживающая доза (вторая доза препарата (через 24 часа после первой дозы) и последующие дозы)
от 30 до 50	150 мг	150 мг 1 раз в сутки
от 15 до 30	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь
от 5 до 15	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь
< 5	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь	

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности снижения дозы ламивудина не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается почечной недостаточностью.

Побочное действие

Описанные ниже нежелательные реакции отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином, как в качестве монотерапии, так и при его сочетанном применении с другими антиретровирусными препаратами. Однако, в отношении многих нежелательных реакций неясно, вызваны ли они лекарственными препаратами или являются осложнениями собственно ВИЧ-инфекции.

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и очень редко (<1/10000 случаев).

Со стороны органов кроветворения: нечасто – нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко – аплазия эритроидного ростка костного мозга.

Со стороны обмена веществ: часто – повышение концентрации молочной кислоты в сыворотке; нечасто – гипертриглицеридемия, гиперхолистеринемия, резистентность к инсулину; редко – лактоацидоз; перераспределение или накопление подкожно-жировой клетчатки; частота развития зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница; очень редко - парестезии; описаны случаи развития периферической нейропатии, однако связь этого осложнения с терапией ламивудином не доказана.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота, диарея; редко – панкреатит, хотя связь этого осложнения с терапией ламивудином не доказана; повышение активности сывороточной амилазы.

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

Со стороны кожи и ее производных: часто – сыпь, алопеция.

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

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

Аллергические реакции: редко – ангионевротический отек.

Прочие: часто – чувство усталости, недомогание, лихорадка. Сообщалось о случаях остеонекроза у пациентов с такими факторами риска, как поздние стадии ВИЧ-инфекции или длительная комбинированная антиретровирусная терапия (частота встречаемости неизвестна).

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом вследствие антиретровирусной терапии препаратами – аналогами нуклеозидов.

Применение комбинированной антиретровирусной терапии, было ассоциировано с перераспределением жировой ткани (липодистрофия) у пациентов с ВИЧ, уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение внутрибрюшного и висцерального жира, дорсоцервикальное отложение жира («горб буйвола»), увеличение молочных желез, повышение концентрации липидов и глюкозы в плазме крови, как по отдельности, так и совместно.

У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию были описаны метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно обострение воспалительного процесса, обусловленного бессимптомной или вялотекущей оппортунистической инфекцией. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и

синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Были зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную антиретровирусную терапию. Частота возникновения данного явления неизвестна.

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили другие нежелательные явления не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу****.*

Передозировка

Симптомы: имеются немногочисленные данные о последствиях острой передозировки ламивудина у человека. Летальных исходов не отмечалось, состояние всех пациентов нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов передозировки ламивудина выявлено не было.

Лечение: 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 другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Исследования по взаимодействию были проведены только с участием взрослых пациентов.

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

Ламивудин выводится из организма преимущественно путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с препаратами, имеющими такой же механизм выведения, например с триметопримом. Другие препараты (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. Препараты, которые выводятся преимущественно путем активной почечной секреции через систему транспорта органических анионов или

посредством клубочковой фильтраций, по-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином.

Зидовудин. 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.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одновременное применение триметоприма/ сульфаметоксазола (ко-тримоксазола) в дозе 160/800 мг повышает концентрацию ламивудина в плазме крови приблизительно на 40 % (за счет взаимодействия с триметоприм). Однако при отсутствии нарушения функции почек снижения дозы ламивудина не требуется. На фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола ламивудин не влияет. Не рекомендуется одновременное применение ламивудина с высокими дозами ко-тримоксазола, назначаемого для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза.

Залцитабин. При одновременном назначении ламивудина и залцитабина ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование последнего. В связи с этим данная комбинация препаратов не рекомендуется.

Кладрибин. При одновременном назначении ламивудина и кладрибина, ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование кладрибина. В связи с этим данная комбинация препаратов не рекомендуется.

Интерферон и рибавирин. Нет данных о возможном фармакокинетическом и фармакодинамическом взаимодействии при совместном назначении рибавирина и ламивудина, однако были отмечены фатальные случаи печеночной недостаточности у пациентов с ко-инфекцией (ВИЧ и гепатит С), получавших антиретровирусную терапию совместно с интерфероном альфа и рибавирином.

Эмтрицитабин. При одновременном применении ламивудин может замедлять внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Кроме того, механизм развития резистентности и к ламивудину и к эмтрицитабину связан с мутацией в одном и том же кодоне гена обратной транскриптазы (M184V), и поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов в комбинированной терапии может быть ограничена. Применение ламивудина в сочетании с эмтрицитабином или фиксированными комбинациями доз, содержащими эмтрицитабин, не рекомендуется.

Особые указания

Применение ламивудина в качестве монотерапии не рекомендуется.

Передача ВИЧ-инфекции

Пациентов следует предупредить о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе ламивудином, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих ламивудин или другие антиретровирусные препараты, могут развиться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции средней и тяжелой степени тяжести концентрация ламивудина в плазме крови повышена вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому требуется коррекция дозы.

Тройная терапия аналогами нуклеозидов

Сообщалось о высокой частоте случаев отсутствия вирусологического ответа и возникновения резистентности на ранней стадии при совместном назначении ламивудина с тенофовира дизопроксила фумаратом и абакавиром, также как и с тенофовира дизопроксила фумаратом и диданозином в режиме дозирования 1 раз в сутки.

Панкреатит

У пациентов, принимавших ламивудин, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или основным заболеванием – ВИЧ-инфекцией. Лечение препаратом необходимо незамедлительно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение уровня биохимических маркеров). Следует прекратить прием препарата до исключения диагноза панкреатит.

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

Имеются сообщения о развитии у пациентов (преимущественно у женщин) лактоацидоза, выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов, включая ламивудин и его комбинации.

Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются: общая слабость, анорексия, стремительная необъяснимая потеря веса, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и органов дыхания (одышка и тахипноэ).

Следует соблюдать осторожность при применении ламивудина для лечения любого пациента (особенно женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболевай печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с ко-инфекцией гепатита С и пациенты, которые получают лечение альфа-интерфероном и рибавирином могут составлять группу особого риска. Применение препарата следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза или гепатотоксичности (к которым относятся гепатомегалия и стеатоз, даже в отсутствии значительного повышения активности аминотрансфераз).

Липодистрофия

У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, может наблюдаться перераспределение и/или накопление подкожно-жировой клетчатки, включая ожирение по центральному типу, дорсоцервикальное отложение жира («горб буйвола»), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение концентрации липидов в сыворотке и концентрации глюкозы в крови, как по отдельности, так и совместно.

Хотя все препараты из классов ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы могут вызвать одну или несколько из перечисленных выше нежелательных реакций, связанных с общим синдромом, который часто называют липодистрофией, накопленные данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызвать эти нежелательные реакции.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию: например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно синергическую роль в развитии данного осложнения.

Отдаленные последствия этих нежелательных явлений пока неизвестны.

Во время клинического обследования следует обращать внимание на признаки перераспределения подкожно-жировой клетчатки. Необходимо внимательно следить за концентрацией липидов в сыворотке и концентрацией глюкозы в крови. При нарушении липидного обмена назначают соответствующее лечение.

Синдром восстановления иммунитета

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент начала антиретровирусной терапии, проведение такой терапии может привести к

усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci (P. carinii). Появление любых симптомов воспаления требует незамедлительного обследования и, при необходимости, лечения.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Ко-инфекция ВИЧ и вирусных гепатитов В или С.

Пациенты с хроническими гепатитами В или С, которым применяют комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально летальных побочных эффектов со стороны печени. В случае совместного применения ламивудина с другими антивирусными препаратами для лечения гепатитов В и С следует руководствоваться соответствующей инструкцией по медицинскому применению этих препаратов.

Исследования in vitro показали, что рибавирин может снижать фосфорилирование аналогов пиримидиновых нуклеозидов таких как ламивудин. Хотя данные по фармакокинетическому взаимодействию рибавирина с ламивудином отсутствуют, были отмечены случаи декомпенсации функции печени (иногда с летальным исходом) у пациентов, инфицированных ВИЧ-1 с сопутствующим гепатитом С, получающих антиретровирусную терапию для лечения ВИЧ-1 и альфа-интерферон с рибавирином и без рибавирина. Пациенты, получающие ламивудин и альфа-интерферон с рибавирином и без рибавирина, должны тщательно контролироваться на предмет токсичности лекарственного взаимодействия, особенно печеночной декомпенсации, нейтропении и анемии. Если клинические проявления токсичности, особенно печеночной декомпенсации, усугубляются, следует снизить дозы или отменить альфа-интерферон, рибавирин или оба препарата.

Клинические исследования и данные пострегистрационного наблюдения по применению ламивудина свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В (HBV) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема ламивудина, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным поражением печени. После

окончания терапии ламивудином у пациентов с сочетанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, необходимо следить за биохимическими показателями функции печении и маркерами репликации вируса гепатита В.

Митохондриальная дисфункция

Исследования in vitro и in vivo показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов. Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Были зарегистрированы некоторые неврологические расстройства с поздним началом (увеличение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными в настоящее время неизвестно. Любой ребенок, даже ВИЧ-отрицательный, подвергавшийся внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления соответствующих признаков или симптомов. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Заболевания печени

Пациенты с уже существующей дисфункцией печени, включая активный хронический гепатит, имеют повышенную частоту нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии и должны находиться под наблюдением в соответствии с принятой практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявления ухудшения заболевания печени у таких пациентов.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

Профилактика после вероятного заражения ВИЧ

Согласно международным рекомендациям при вероятном заражении через кровь ВИЧ-инфицированного человека, например, через инъекционную иглу), необходимо срочно (в течение 1-2 часов от момента заражения) назначить комбинированную терапию зидовудином и ламивудином. В случае высокого риска заражения в схему антиретровирусной терапии должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеазы. Профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Данных об эффективности профилактического лечения после случайного заражения ВИЧ накоплено недостаточно, контролируемых исследований не проводилось.

Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить возможность сероконверсии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания

Специальных исследований влияния ламивудина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Однако, исходя из фармакологических свойств ламивудина такое влияние маловероятно. Тем не менее, при оценке способности пациента управлять транспортными средствами или выполнять работу, требующую повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать его общее состояние, а также характер нежелательных реакций ламивудина.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг.

По 10, 12, 15, 20 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/ Организация, принимающая претензии

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8.

Тел./факс: (4967) 36-01-07, www.obolensk.ru

Производитель

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8, корп. 39 или

ООО «ЭвоФарм», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8.

Директор по регистрации **Г.У. Сетдекова**