МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ІНСТРУКЦІЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛАМИВУДИН-3ТС

Торговое название препарата: ЛАМИВУДИН-3ТС

Международное непатентованное название: Ламивудин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

Активное вещество	
Ламивудин	150,0 мг
Вспомогательные вещества	
Целлюлоза микрокристаллическая	171,4 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	13,5 мг
Магния стеарат	2,6 мг
Масса таблетки – ядра	337,5 мг
Акваирус Прайм BAP218010 белая [гипромеллоза - 65 %, титана диоксид 25 %, макрогол - 10 %]	10,5 мг
Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой	348,0 мг

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Код АТХ: J05AF05

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное (ВИЧ) средство

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противовирусное средство. Ламивудин селективно подавляет репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) типов ВИЧ-1 и ВИЧ-2 in vitro. Проникает в клет-

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛАМИВУДИН-ЗТС

Торговое название препарата: ЛАМИВУДИН-ЗТС

Международное непатентованное название: Ламивудин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

Активное вещество	
Ламивудин	150,0 мг
Вспомогательные вещества	
Целлюлоза микрокристаллическая	171,4 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	13,5 мг
Магния стеарат	2,6 мг
Масса таблетки – ядра	337,5 мг
Аквариус Прайм BAP218010 белая [гипромеллоза - 65 %, титана диоксид–25 %, макрогол - 10 %]	10,5 мг
Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой	348,0 мг

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Код АТХ: J05AF05

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное (ВИЧ) средство

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противовирусное средство. Ламивудин селективно подавляет репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) типов ВИЧ-1 и ВИЧ-2 in vitro. Проникает в клет-

ки, индуцированные вирусом, переходит в активную форму - ламивудин 5-трифосфат, которая является слабым ингибитором РНК- и ДНК-зависимой обратной транскриптазы ВИЧ. Подавляет альфа-, бета- и гамма-ДНК-полимеразы. Не нарушает метаболизм клеточных дезоксинуклеотидов, обладая слабым влиянием на содержание ДНК.

Устойчивые штаммы вируса появляются через 12 недель монотерапии; резистентность обусловлена заменой в 184 положении обратной транскриптазы изолейцина на валин.

Активен в отношении клинических штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Обладает более высоким, чем зидовудин, терапевтическим индексом in vitro (слабее, чем зидовудин, угнетает клетки-предшественники костного мозга, а также оказывает менее выраженное цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии).

Подавляет репликацию вируса гепатита В, препятствуя проявлению активности обратной транскриптазы.

Фармакокинетика

Абсорбция: Абсорбция - высокая, биодоступность у взрослых и подростков - 80-85%, у детей - 60-68%. Среднее время (T_{max}) достижения максимальной концентрации (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 вызывал увеличение T_{max} и снижение C_{max} (до 47 %). Однако, прием пищи не влияет на общую степень абсорбции ламивудина (рассчитанную на основании фармакокинетической кривой «концентрация – время»), поэтому, ламивудин можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение и связывание с белками плазмы крови: При внутривенном введении объем распределения ламивудина составляет в среднем 1,3 л/кг, а период полувыведения – 5-7 часов. В терапевтическом диапазоне доз ламивудин имеет линейную фармакокинетику и в незначительной степени связывается с белками плазмы. Связь с белками плазмы - 35%; на поверхности эритроцитов адсорбируется до 57% дозы. Проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и спиномозговую жидкость (СМЖ). Через 2-4 ч после приема внутрь соотношение концентрации ламивудина в ликворе и сыворотке составляет приблизительно 0,12. У детей концентрация в СМЖ

составляет 10-17% соответствующей свободной концентрации в сыворотке крови.

Метаболизм: Нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику ламивудина. Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами очень мала вследствие ограниченного метаболизма в печени, с образованием неактивного метаболита транссульфоксида. Метаболируется в клетках до образования 5-трифосфата.

Выделение: Системный клиренс ламивудина составляет в среднем около 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 (10%).

Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина 5-трифосфат, имеет более длительный период полувыведения из клеток (10,5-15,5 часов) по сравнению с периодом полувыведения 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 5-трифосфата.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Дети

У новорожденных на первой неделе жизни вследствие незрелости выделительной функции почек и непостоянства показателей абсорбции, клиренс ламивудина при приеме внутрь снижен по сравнению с детьми от 3 месяцев до 12 лет. Данные показывают, что фармакокинетическая кривая «концентрация-время» (AUC) у детей в возрасте 2-6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов до 65 лет возрастное снижение функции почек не оказывает существенного влияния на экспозицию ламивудина, если только клиренс креатинина (КК) не снижается менее 50 мл/мин. Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследования у пациентов с почечной недостаточностью, выявили, что выведение

ламивудина из организма замедляется при нарушении функции почек. Пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать.

Пациенты с нарушением функции печени

Немногочисленные данные по применению ламивудина у пациентов, перенесших трансплантацию печени, свидетельствуют, что нарушение функции печени не оказывает значительного влияния на фармакокинетику ламивудина, если только не сочетается с почечной недостаточностью.

Беременность

Фармакокинентика ламивудина у беременных не отличается от небеременных. Ламивудин проникает через плаценту. Концентрация в сыворотке новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке матери и в крови из пуповины.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и у детей старше 3 лет и с массой тела более 14 кг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к ламивудину или любому другому компоненту препарата.
- Дети до 3 лет и с массой тела до 14 кг
- Беременность (I триместр)

С осторожностью

Почечная недостаточность (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин), панкреатит (в том числе в анамнезе), периферическая нейропатия (в том числе в анамнезе).

Применение препарата 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 (II- III триместры) 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-ифицированным женщинам во время беременности, тем не менее, рекомендуется принимать антиретровирусные препараты для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Грудное вскармливание

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, не рекомендуется кормить ребенка грудью.

Способ применения и дозы

Назначение ламивудина допускается только специалистом, имеющим опыт антивирусной терапии.

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

Категории пациентов

Взрослые и подростки с массой тела более 30 кг

Рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки. Можно назначать по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг в сутки в один прием.

Дети с массой тела от 14 до 30 кг

Можно назначать по одной таблетке 150 мг в сутки в один прием вечером. Таблетку измельчают и дают вместе с напитком.

Пациенты пожилого возраста

В настоящее время данных о фармакокинетике ламивудина у этой категории пациентов недостаточно, однако, следует проявлять особое внимание к этой категории больных 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 при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата необходимо снизить, как показано в представленной ниже таблице. 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 (КК) при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела более 30 кг:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Стартовая доза	Поддерживающая доза
30 - <50	150 мг	150 мг 1 раз/сутки
15 - <30	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму - раствор для приема внутрь
5 - <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 с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени снижения дозы ламивудина не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается почечной недостаточностью.

Побочное действие

Наблюдаются общее недомогание, повышенная утомляемость, развитие инфекций дыхательных путей, головная боль, дискомфорт и боль в животе, тошнота, рвота и диарея.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших монотерапию, наблюдались случаи развития панкреатита и периферической нейропатии (парестезии - ощущение покалывания, жжения, онемения и боль в кистях, руках, стопах или ногах - наиболее часто у детей), связь этих осложнений с приемом ламивудина не доказана.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших комбинированную терапию аналогами нуклеозидов, отмечались случаи лактат-ацидоза, обычно сопровождающиеся выраженной гепатомегалией и жировой дистрофией печени. Неясно, вызваны ли они лекарственными препаратами или являются осложнениями собственно ВИЧ-инфекции

Имеются отдельные сообщения о таких же побочных эффектах у пациентов с печеночной недостаточностью (данных, подтверждающих связь этих осложнений с приемом ламивудина, нет).

На фоне приема ламивудина возможно появление следующих нежелательных реакций, частота обнаружения которых сходна с таковой при приеме плацебо.

Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), иногда (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

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, редко - лактоацидоз; перераспределение/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 (ЖКТ):* 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 системы и соединительной ткани: часто - артралгия, мышечные нарушения; редко - рабдомиолиз.

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

Прочие: часто - чувство усталости, недомогание, лихорадка, артралгия, гипертермия, повышенное потоотделение, редко - алопеция.

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

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы

Специфических симптомов передозировки ламивудина не выявлено.

Лечение

Рекомендуется промывание желудка, применение активированного угля, контроль состояние пациента и симптоматическая терапия. Для выведения ламивудина возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с лекарственными средствами, основным механизмом выведения которых является активная почечная секреция посредством системы транспорта органических катионов, например, с триметоприм.

Триметоприма/сульфаметоксазол. Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола (160 мг/800 мг) повышает концентрацию ламивудина в плазме приблизительно на 40% (при отсутствии почечной недостаточности нет необходимости в снижении его дозы). Другие лекарственные средства (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся из организма с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином.

Лекарственные средства, которые выводятся преимущественно посредством активного транспорта органических анионов или путем клубочковой фильтрации, по-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином.

Зидовудин. При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдается умеренное увеличение длительность действия зидовудина на 13%, C_{max} - на 28%; при этом общая фармакокинетическая кривая «концентрация-время» (AUC) существенно не изменяется.

Фармакокинетического взаимодействия при сочетании ламивудина с интерфероном альфа или с иммунодепрессантами (например, циклоспорином А) не наблюдается (специальных исследований не проводилось).

Залцитабин. При одновременном назначении ламивудина и залцитабина ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование последнего (комбинация этих лекарственных средств не рекомендуется).

Одновременный прием диданозина, пентамидина, сульфаниламидов и этанола повышает риск развития панкреатита.

Дапсон, диданозин, изониазид и ставудин повышают риск развития периферической нейропатии.

Назначение в сочетании с ретровиром замедляет появление зидовудинустойчивых штаммов у больных, которые ранее не получали антиретровирусную терапию. Отмечается синергизм с другими лекарственными средствами, применяемыми против ВИЧ (особенно зидовудина), в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток.

Особые указания:

Для лечения детей и тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, применяется ламивудин в форме раствора для приема внутрь.

Во время лечения ламивудином состояние пациентов должен регулярно контролировать врач, имеющий опыт антивирусной терапии.

Во время лечения проводят контроль картины периферической крови: 1 раз в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, затем 1 раз в месяц. Гематологические из-

менения появляются через 4-6 недель от начала терапии: анемия и нейтропения чаще развиваются у пациентов, получающих большие дозы, с поздней стадией заболевания (при сниженном резерве костного мозга до начала терапии), нейтропенией, анемией, дефицитом витамина В12. При снижении гликозилированного гемоглобина (Hb) более чем на 25% или уменьшении числа нейтрофилов более чем на 50% по сравнению с исходным контроль анализов крови проводят чаще.

В период лечения необходимо контролировать активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансфераы (АСТ), амилазы, липазы, концентрацию триглициридов (ТГ) в сыворотке крови. У больных с нарушением функции почек необходим контроль концентрации азота мочевины, креатинина в сыворотке крови.

У больных на фоне терапии могут развиться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому они должны оставаться под наблюдением врачей.

В случае прекращения лечения по какой-либо причине пациенты должны находиться под наблюдением врача не менее 6 месяцев после его отмены

Антиретровирусная терапия не предотвращает передачу ВИЧ при половом контакте и через инфицированную кровь. При возникновении устойчивости к ламивудину у зидовудинустойчивых штаммов вируса у них может вновь появиться чувствительность к зидовудину.

Влияние на способность управлять транспортными средствами/механизмами

Исследований по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не проводилось. Исходя из фармакологических свойств ламивудина такое влияние маловероятно. Тем не менее, следует принимать во внимание общее состояние пациента, а также характер нежелательных реакций ламивудина.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг.

По 60 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств или флакон для лекарственных средств из пластика. Свободное пространство в банке, флаконе заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку или флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения: В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 ^{0}С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска:

По рецепту.

Владелиц регистрационного удостоверения: ООО «Технология лекарств», Россия.

Производитель: ООО «Технология лекарств», Россия.

141400, Россия, Московская область, г. Химки, ул. Рабочая, 2а, корпус 1., телефон: (495) 995-35-05, факс: (495) 995-35-05

Генеральный директор
ООО «Технология лекарств» Шоболов Д.Л.