МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ламивудин-ЗТС

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001749- 030717
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-001749

Торговое наименование: Ламивудин-ЗТС

Международное непатентованное наименование: ламивудин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку

Действующее вещество: ламивудин – 150,0 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный

Оболочка пленочная: Аквариус Прайм BAP218010 белый [гипромеллоза, титана диоксид, макрогол]

Описание

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство

Код АТХ: J05AF05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ламивудин является мощным селективным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro*. Ламивудин также активен в отношении штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Внутри клеток ламивудин метаболизируется до ламивудин-5'-трифосфата (активная форма), период полувыведения которого из клеток составляет 16–19 ч. Ламивудин-5'-трифосфат в незначительной степени ингибирует РНК- и ДНК-зависимую обратную транскриптазу ВИЧ.

Основной механизм действия ламивудина – блокирование синтеза растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).

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 широким терапевтическим индексом.

Фармакодинамические эффекты

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в кодоне M184V, расположенном близко к активному центру вирусной обратной транскриптазы. Эта мутация наблюдается как в условиях *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которым проводилась комбинированная терапия, включающая ламивудин. При мутации в кодоне M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации по данным исследований *in vitro*. В исследованиях *in vitro* установлено, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться восприимчивыми к его действию, если у этих изолятов одновременно разовьется резистентность к ламивудину. Однако клиническое значение подобных изменений до настоящего времени окончательно не определено. Мутация M184V приводит к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ).

Зидовудин и ставудин сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину. Абакавир сохраняет свою антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, имеющих только мутацию M184V, резистентных к ламивудину.

У штаммов ВИЧ с M184V-мутациями определяется не более чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину и залцитабину; клиническое значение этих явлений не установлено.

Тесты на чувствительность ВИЧ к различным антиретровирусным препаратам *in vitro* не были стандартизованы, поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы.

В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению концентрации ВИЧ-1 в крови и увеличению содержания $CD4^+$-клеток. По данным клинических исследований 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*.

Результаты клинических исследований показали, что 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 НИОТ или препаратами из других групп (ингибиторы протеазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы).

Данные клинических исследований, полученные с участием детей, принимавших ламивудин с другими антиретровирусными препаратами (абакавир, невирапин/эфавиренз или зидовудин), показали, что профиль резистентности, наблюдающийся у детей, аналогичен таковому у взрослых с точки зрения выявляемых генотипных замен и их относительной частоты встречаемости.

У детей, принимавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме раствора для приема внутрь, в клинических исследованиях резистентность вируса развивалась чаще, чем у детей, принимавших ламивудин в форме таблеток.

Показано, что комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ламивудин, эффективна в отношении штаммов ВИЧ с мутациями в кодоне M184V, а также у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Проводятся исследования по установлению взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ к ламивудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии.

Фармакокинетика

Всасывание

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80–85 %. После приема внутрь среднее время (t_{max}) достижения максимальных концентраций (C_{max}) ламивудина в сыворотке крови составляет около 1 ч.

При назначении ламивудина в терапевтических дозах (4 мг/кг/сут в 2 приема с интервалом 12 ч) C_{max} составляет 1,0–1,9 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 коррекции дозы не требуется.

Прием 150 мг ламивудина 2 раза в сутки биоэквивалентен приему 300 мг 1 раз в сутки по значениям AUC_{∞}, C_{max}, t_{max}. У взрослых прием препарата в форме таблеток и в форме раствора для приема внутрь биоэквивалентен по значениям AUC_{∞} и C_{max}.

Наблюдались различия во всасывании между взрослыми пациентами и детьми.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

При внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет в среднем 1,3 л/кг, а период полувыведения – в среднем 5–7 ч.

Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови.

На основании немногочисленных данных установлено, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и спинномозговую жидкость. Через 2–4 ч после перорального приема соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке крови составляло приблизительно 0,12. Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны.

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 незначительно посредством метаболизма в печени (менее 10 %).

Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат, имеет более длительный период полувыведения из клеток (16–19 ч) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы крови (5–7 ч). Согласно данным, полученным от 60 взрослых здоровых добровольцев, фармакокинетические параметры ламивудина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в равновесном состоянии эквивалентны таковым при приеме ламивудина в дозе 150 мг 2 раза в сутки по показателям AUC_{24} и C_{max} для ламивудина трифосфата.

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

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Дети

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58–66 %) была ниже и более изменчивой у детей младше 12 лет. Фармакокинетические исследования ламивудина в форме раствора для приема внутрь и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, у детей показали, что прием препарата 1 раз в сутки эквивалентен по показателю AUC_{0-24} приему препарата 2 раза в сутки в той же общей суточной дозе.

Данных по фармакокинетике препарата у детей в возрасте младше 3 месяцев недостаточно. 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 более старшего возраста. Таким образом, для достижения одинакового эффекта у взрослых и детей рекомендованная доза для новорожденных составляет 2 мг/кг 2 раза в сутки. Данные по применению препарата у новорожденных старше 1 недели отсутствуют.

Прием ламивудина у детей в форме таблеток одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме таблеток обеспечивал более высокие значения AUC_{∞} и C_{max} ламивудина в плазме крови по сравнению с раствором для приема внутрь, принимаемым одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме раствора для приема внутрь. У детей, получавших ламивудин в форме 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 в форме таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция ламивудина в плазме крови была выше, чем у детей, принимавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь, поскольку в форме таблеток пациенты получают более высокие дозы в пересчете на мг/кг массы тела и ламивудин в форме таблеток характеризуется более высокой биодоступностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста

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 крови повышена, так как его выведение из организма замедленно. Пациентам с клиренсом креатинина (КК) <50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о применении ламивудина у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени свидетельствуют о том, что нарушение функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Беременность

Фармакокинетика ламивудина при беременности не отличается от его фармакокинетики у небеременных. Концентрация ламивудина в сыворотке новорожденных на момент рождения была такой же, как в сыворотке крови матери и пуповинной крови, что согласуется с данными о пассивном проникновении ламивудина через плаценту.

Показания к применению

• Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и у детей с массой тела более 25 кг.

Противопоказания

• Повышенная чувствительность к ламивудину или любому другому компоненту препарата.

• Дети с массой тела до 25 кг (для данной лекарственной формы).

• Период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Влияние ламивудина оценивали на основании данных из Реестра применения антиретровирусных препаратов у беременных, которые были получены более чем от 11 000 женщин, принимавших данный препарат во время беременности и в послеродовом периоде. Имеющиеся данные из Реестра применения антиретровирусных препаратов у беременных не указывают на повышение риска появления значимых врожденных пороков при применении ламивудина по сравнению с их фоновой частотой встречаемости. Однако адекватных и строго контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось, и безопасность применения ламивудина во время беременности не установлена.

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 грудного возраста, матери которых во время беременности и родов принимали препараты из группы НИОТ, описаны случаи незначительного транзиторного повышения концентрации лактата в плазме крови, возможно, вследствие митохондриальных нарушений. Клиническая значимость этого повышения в настоящее время не установлена. Кроме того, имеются очень редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадках и других неврологических нарушениях (например, увеличении тонуса мышц), однако причинно-следственная связь этих нарушений с приемом НИОТ во время внутриутробного и послеродового периодов не установлена. Эти данные не отменяют рекомендации по проведению антиретровирусной терапии во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Период грудного вскармливания

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациенткам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку ламивудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

Способ применения и дозы

Препарат должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Препарат Ламивудин-ЗТС применяется внутрь, независимо от приема пищи.

Для обеспечения точности дозирования препарата таблетки рекомендуется проглатывать целиком, не измельчая. Для тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена другая лекарственная форма – раствор для приема внутрь.

Однако в качестве альтернативы допускается измельчение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Всю полученную смесь необходимо принять внутрь незамедлительно.

Взрослые и подростки

Рекомендуемая доза составляет 300 мг/сут – по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг в один прием.

Особые группы пациентов

Дети младше 3 месяцев

Имеющихся данных недостаточно, чтобы предложить режим дозирования для данной категории пациентов.

Дети с массой тела не менее 25 кг

Препарат следует принимать в дозе для взрослых, равной 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки.

Ламивудин также доступен в лекарственной форме раствор для приема внутрь.

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 изменений показателей крови.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие снижения клиренса ламивудина. Поэтому при КК <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 КК, как у взрослых. Если необходима доза менее 150 мг, следует принимать раствор для приема внутрь.

Рекомендации по подбору дозы ламивудина в зависимости от КК при нарушении функции почек у взрослых, подростков и детей с массой тела не менее 25 кг

КК, мл/мин	**Первая доза, мг**	**Поддерживающая доза**
От 30 до 50	150	150 мг 1 раз в сутки
От 15 до 30	150	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь
От 5 до 15	150	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 нарушением функции печени средней и тяжелой степени снижения дозы препарата Ламивудин-ЗТС не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается нарушением функции почек.

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 эти реакции лекарственными препаратами или они являются осложнениями собственно ВИЧ-инфекции.

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 (<1/10 000).

Со стороны органов кроветворения: нечасто – нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко – истинная эритроцитарная аплазия.

Со стороны обмена веществ: часто – повышение концентрации молочной кислоты в сыворотке; редко – лактат-ацидоз; перераспределение/накопление подкожной жировой клетчатки; частота развития зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница; очень редко – парестезии; описаны случаи развития периферической нейропатии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота и спастические боли в животе, диарея; редко – панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто – транзиторное повышение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)); редко – гепатит.

Со стороны кожи и ее производных: часто – сыпь, алопеция; редко – ангионевротический отек.

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.

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

Применение комбинированной антиретровирусной терапии было ассоциировано с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии могут возникнуть воспалительные реакции

на бессимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции. Также были зарегистрированы случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), происходящих в условиях иммунной реактивации, однако представленные сроки проявления заболевания являются более разнообразными и эти явления могут возникать через много месяцев после начала терапии.

Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Рекомендуется контролировать состояние больного 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 препаратами

Исследования взаимодействий были проведены только с участием взрослых пациентов.

Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами крайне низка, поскольку ламивудин слабо метаболизируется, в незначительной степени связывается с белками плазмы крови 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 фильтрации, 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 в дозе 160/800 мг (ко-тримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40 %, что обусловлено наличием триметоприма. Однако при отсутствии нарушения функции почек снижения дозы ламивудина не требуется. На фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола ламивудин не влияет. Совместное применение ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола, используемого для лечения пневмонии (вызванной *Pneumocystis carinii*) и токсоплазмоза, не изучено и его следует избегать.

Залцитабин

Ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование залцитабина при одновременном приеме этих препаратов. В связи с этим не рекомендуется принимать препарат Ламивудин-ЗТС в сочетании с залцитабином.

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 ВИЧ (M184V), и поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов в комбинированной терапии может быть ограниченна. Применение ламивудина в сочетании с эмтрицитабином или фиксированными комбинациями доз, содержащими эмтрицитабин, не рекомендуется.

Следует рассматривать возможность взаимодействий с другими лекарственными препаратами, применяемыми одновременно, особенно если их основным путем выведения является активная секреция почками посредством системы транспорта органических катионов; к таким препаратам относится триметоприм. Другие лекарственные препараты (например, ранитидин, циметидин) выводятся при помощи данного механизма лишь частично, и было показано, что они не взаимодействуют с ламивудином. Аналоги нуклеозидов (например, диданозин, зидовудин) не выводятся посредством данного механизма, и их взаимодействие с ламивудином маловероятно.

In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что является причиной потенциального риска потери эффективности кладрибина в случае применения такой комбинации в клинической практике. Некоторые клинические данные

также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином. Следовательно, одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендовано.

Особые указания

Применение препарата Ламивудин-ЗТС в качестве монотерапии не рекомендуется.

Передача ВИЧ-инфекции

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключить этот риск полностью нельзя. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Ламивудин-ЗТС 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 почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому требуется коррекция дозы.

Панкреатит

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

Лактат-ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

Имеются сообщения о развитии лактат-ацидоза, выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов или комбинаций, включая ламивудин. Подобные явления отмечались главным образом у женщин. Клиническими признаками развивающегося лактат-ацидоза являются общая слабость, анорексия, стремительная необъяснимая потеря массы тела, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта

(тошнота, рвота и боль в животе) и органов дыхания (одышка и тахипноэ), неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактат-ацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровней аминотрансфераз.

Лактат-ацидоз может развиваться после нескольких месяцев лечения. Следует соблюдать осторожность при применении аналогов нуклеозидов для лечения любого пациента (особенно женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя).

Пациенты с коинфекцией гепатита С и пациенты, которые получают лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут составлять группу особого риска.

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, наиболее выраженно это проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов, преимущественно терапию, включающую зидовудин. Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (повышение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность развития митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций с развитием серьезных клинических состояний или обострением симптомов. 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 jirovecii (carinii)*. Появление любых симптомов воспаления требует немедленного 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.

Заболевания печени

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующей инструкцией по применению данных лекарственных препаратов.

Клинические исследования и данные об опыте пострегистрационного применения препарата Ламивудин-ЗТС свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема препарата Ламивудин-ЗТС, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным поражением печени. После окончания терапии препаратом Ламивудин-ЗТС у пациентов с сочетанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, необходимо следить за биохимическими показателями функции печени и маркерами репликации вируса гепатита В.

У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активный хронический гепатит, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений 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.

Тройная нуклеозидная терапия

Были получены сообщения о высокой частоте случаев вирусологической неудачи и возникновении резистентности на раннем этапе при совместном приеме ламивудина в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и абакавиром, а также с тенофовира дизопроксила фумаратом и диданозином в режиме 1 раз в сутки.

Масса тела и обмен веществ

Масса тела, а также концентрации липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. Были получены данные, подтверждающие в некоторых случаях влияние терапии на концентрацию липидов, для увеличения массы тела такие данные отсутствуют. Следует проводить контроль концентрации липидов и глюкозы крови в соответствии с установленными рекомендациями по терапии ВИЧ. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

Препарат Ламивудин-ЗТС не следует применять одновременно с препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин.

Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена).

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или стерильным ватным шариком медицинским.

Каждую банку или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Технология лекарств», Россия

Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей

При производстве на площадке ООО «Технология лекарств»

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

При производстве на площадке АО «Р-Фарм»

АО «Р-Фарм», Россия

150061, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

E-mail: info@rpharm.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская