МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003162 - 310815
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ламивудин-Тева

Регистрационный номер:

Торговое название: Ламивудин-Тева

Международное непатентованное название (МНН): ламивудин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке содержится: *активное вещество* ламивудин 150,0 мг/300,0 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (50 мкм) 45,0 мг/90,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (90 мкм) 87,0 мг/174,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 15,0 мг/30,0 мг, магния стеарат 3,0 мг/6,0 мг; *оболочка:* опадрай серый 15В27516/15В27517 (гипромеллоза 3cP (Е464) 2,8539 мг/5,7078 мг, гипромеллоза 6cP (Е464) 2,8539 мг/5,7078 мг, титана диоксид (Е171) 2,4516 мг/4,6206 мг, макрогол-400 0,7200 мг/1,4400 мг, полисорбат-80 (Е433) 0,0900 мг/0,1800 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,0108 мг/0,0882 мг, краситель железа оксид черный (Е172) 0,0198 мг/0,2556 мг).

Описание

Таблетки 150 мг. Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-серого цвета, с риской на обеих сторонах и гравировкой «L 150» на одной стороне.

Таблетки 300 мг. Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серого цвета с гравировкой «L 300» на одной стороне.

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 ч. 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 сайте 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 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, 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 стандартизированы, 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 нуклеозидными 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 локусе 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 (ЖКТ). Биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80-85%. Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) ламивудина составляет около 1 ч. При применении ламивудина в терапевтических дозах (4 мг/кг/сут в 2 приема с интервалом в 12 ч) максимальная концентрация в плазме (C_{max}) составляет 1-1,9 мкг/мл.

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

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

Установлено, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и в спинномозговую жидкость. Через 2-4 ч 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 $T_{1/2}$ из клеток (16-19 ч) по сравнению с $T_{1/2}$ его из плазмы (5-7 ч). 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 AUC_{24} и C_{max} для внутриклеточного 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.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. В целом фармакокинетический профиль ламивудина у детей сходен с таковым у взрослых. Однако у детей до 12 лет абсолютная биодоступность снижена на 55-65%. Кроме того, показатели системного клиренса были выше у детей младшего возраста, снижаясь с возрастом и достигая значений взрослых пациентов к 12 годам.

У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме повышена, т.к. его выведение из организма замедлено. Пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 50 мл/мин требуется коррекция дозы ламивудина.

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

Фармакокинетика ламивудина у беременных не отличается. Исследования показали, что ламивудин проникает через плацентарный барьер.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии взрослых и детей.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ламивудину и другим компонентам препарата, период грудного вскармливания, детский возраст до 3-х лет или дети с массой тела менее 14 кг (для лекарственной формы - таблетки 150 мг), дети с массой тела менее 30 кг (для лекарственной формы - таблетки 300 мг), пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

С осторожностью

Пациенты пожилого возраста. Почечная недостаточность (клиренс креатинина 30 - < 50 мл/мин), панкреатит (в том числе в анамнезе), периферическая нейропатия (в том числе в анамнезе).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Данных о безопасности применения ламивудина во время беременности в настоящее время недостаточно. Исследования показали, что ламивудин проникает через плацентарный барьер. Хотя результаты экспериментальных исследований на животных не всегда можно экстраполировать на человека, данные исследований на кроликах свидетельствуют о возможном риске спонтанного аборта на ранних сроках беременности. Ламивудин следует применять при беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

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 нарушениях. Однако связь этих осложнений с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы при беременности и влияние ламивудина на постнатальное развитие не доказаны.

По мнению экспертов, всем ВИЧ-инфицированным женщинам следует по возможности отказаться от грудного вскармливания 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 препарата допускается только специалистом, имеющим опыт лечения ВИЧ - инфекции.

Внутрь. Вне зависимости от приема пищи (до, во время или после еды).

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

Взрослым и детям с массой тела более 30 кг рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки. Можно применять по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг в сутки в 1 прием.

Детям с массой тела 21- 30 кг рекомендуемая доза составляет 225 мг в сутки. У данной возрастной категории применяются лекарственные формы, которые позволяют осуществлять дозирование по данному режиму.

Детям с массой тела более 14 кг рекомендуемая доза составляет 150 мг в сутки. Можно применять по половине таблетки 150 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) или 1 таблетку 150 мг в сутки в 1 прием вечером.

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

У *пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени* концентрация ламивудина в плазме повышена вследствие снижения клиренса ламивудина. Поэтому при *КК 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 КК, как у взрослых.

Подбор дозы ламивудина в зависимости от КК при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела более 30 кг

КК (мл/мин)	**Начальная доза (первая доза)**	**Поддерживающая доза - вторая доза препарата (через 24 ч после первой дозы) и последующие дозы**
30 - 49	150 мг	150 мг 1 раз в сутки
15 - 29	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму - раствор для приема внутрь
5 - 14	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму - раствор для приема внутрь
4 и менее	Необходимо применять другую лекарственную форму - раствор для приема внутрь	

У *пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени* снижения дозы препарата Ламивудин-Тева не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается почечной недостаточностью.

Побочное действие

Частота побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко (включая единичные случаи) - менее 0,01%.

Аллергические реакции: ангионевротический отек.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко - истинная эритроцитарная аплазия.

Со стороны центральной нервной системы: часто - головная боль, бессонница; очень редко - парестезия, периферическая нейропатия.

Со стороны ЖКТ: часто - тошнота, рвота, боль в верхних отделах живота, диарея; редко - панкреатит, повышение активности амилазы сыворотки.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - преходящее повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - гепатит.

Со стороны дыхательной системы: часто - кашель, симптомы ринита.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - кожная сыпь, алопеция.

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

Со стороны обмена веществ: часто - повышение концентрации лактата в сыворотке крови; редко - лактоацидоз, перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки.

Прочие: часто - чувство усталости, недомогание, повышение температуры тела.

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

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

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

Все исследования по взаимодействию проводились только у взрослых.

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.

Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола в дозе 160/800 мг (ко-тримоксазол) 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. Взаимодействие ламивудина с ко-тримоксазолом в высоких дозах, который применяется для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза, не изучено.

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 триметоприм. 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 значимое взаимодействие 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.

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.

При одновременном применении ламивудин может замедлять внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Кроме того, механизм развития резистентности и к ламивудину и эмтрицитабину связан с мутацией в одном и том же колоне 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.

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

Особые указания

Лечение препаратом Ламивудин-Тева должен проводить врач, имеющий опыт ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Применение ламивудина в качестве монотерапии не рекомендуется.

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

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

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

Отмечено несколько случаев развития панкреатита у пациентов, получавших ламивудин. Однако остается неясным, вызвано ли это осложнение ламивудином или самой ВИЧ-инфекцией. При появлении боли в животе, тошноты, рвоты или характерных изменений биохимических показателей у пациента, получающего ламивудин, следует исключить панкреатит. Следует приостановить прием препарата до того момента, пока диагноз панкреатита не будет исключен.

У ВИЧ-инфицированных пациентов (преимущественно у женщин), принимавших антиретровирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов в качестве монотерапии или в комбинации с ламивудином, описаны случаи лактацидоза, который обычно сопровождался выраженной гепатомегалией и жировой дистрофией печени, в т.ч. с летальным исходом.

К симптомам, которые могут указывать на развитие лактацидоза, относятся общая слабость, потеря аппетита, внезапная необъяснимая потеря массы тела, нарушения со стороны ЖКТ и дыхательной системы (одышка).

Лечение ламивудином всегда требует соблюдения осторожности и, особенно, при наличии у пациента факторов риска развития заболевания печени. В случае появления клинических или лабораторных признаков лактацидоза или нарушения функции печени (включая гепатомегалию и жировую дистрофию печени даже в отсутствии выраженного повышения активности «печеночных» трансаминаз) прием ламивудина следует прекратить.

У некоторых пациентов комбинированная антиретровирусная терапия может сопровождаться перераспределением/накоплением подкожно-жировой клетчатки, в т.ч. уменьшением количества периферической жировой клетчатки и увеличением висцерального жира, похуданием конечностей и лица, увеличением молочных желез и отложением жира на задней поверхности шеи и спины ("горб буйвола"), а также повышением концентрации липидов в сыворотке и концентрации глюкозы в крови.

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

Отдаленные последствия указанных нежелательных реакций в настоящее время не установлены.

Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани. Следует также измерять концентрации липидов в сыворотке и концентрацию глюкозы в крови. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать, руководствуясь их клиническими проявлениями.

Синдром восстановления иммунитета: у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ) 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 своевременно начинать лечение. Также в условиях восстановления иммунитета возможно развитие аутаиммунных заболеваний (болезнь Грейвса, полимиозит, синдром Гийена-Барре), однако развитие данных заболеваний может регистрироваться и через несколько месяцев от начала лечения.

У некоторых пациентов с хроническим гепатитом В после отмены ламивудина возможно появление клинических или лабораторных признаков рецидива гепатита, что может иметь тяжелые последствия при декомпенсации функции печени. После окончания терапии ламивудином у пациентов с сочетанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, необходимо следить за биохимическими показателями функции печени и маркерами репликации вируса гепатита В. Были отмечены случаи печеночной декомпенсации (некоторые со смертельным исходом) у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-1/гепатит В, получавших комбинированную антиретровирусную терапию и интерферон альфа совместно с рибавирином или без рибавирина. У пациентов, получающих данную комбинированную терапию, следует внимательно следить за развитием токсических эффектов, особенно печеночной недостаточности. Возможно прекращение применение ламивудина, снижения дозы или отмены интерферона альфа, рибавирина при ухудшении клинических симптомов, в том числе печеночной недостаточности (например, > 6 баллов по классификации Чайлд-Пью).

Согласно международным рекомендациям, при вероятном заражении через кровь ВИЧ-инфицированного человека (например, через инъекционную иглу) необходимо срочно (в течение 1-2 ч 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.

Во время лечения проводят контроль картины периферической крови: 1 раз в 2 нед в течение первых 3 мес терапии, затем 1 раз в месяц. Гематологические изменения появляются через 4-6 нед от начала терапии: анемия и нейтропения чаще развиваются у пациентов, получающих большие дозы, с запущенной ВИЧ-инфекцией (при сниженном резерве костного мозга до начала терапии), нейтропенией, анемией, дефицитом витамина В12. При снижении гемоглобина 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 АЛТ, АСТ, амилазы, липазы, концентрацию ТГ в сыворотке крови. У больных с нарушением функции почек необходим контроль концентрации азота мочевины, креатинина в сыворотке крови.

Митохондриальная дисфункция

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждений 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 со стороны обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Были зарегистрированы некоторые неврологические расстройства с поздним началом (мышечная гипертония, судороги, нарушение поведения). Являются ли неврологические расстройства транзиторными или постоянными в настоящее время неизвестно. Любой ребенок, даже ВИЧ-отрицательный, подвергшийся внутриутробному воздействию нуклеозидным и нуклеотидным аналогами, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления соответствующих признаков или симптомов. Описанные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин, для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Остеонекроз

Не смотря 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 боль и скованность в суставах или трудности при движении.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Специальных исследований влияния ламивудина на способность управлять транспортом и работу с техникой не проводилось. Однако, исходя из фармакологических свойств ламивудина, такое влияние маловероятно. Тем не менее, при оценке способности пациента управлять автомобилем или движущимися механизмами следует принимать во внимание его общее состояние, а также характер нежелательных реакций ламивудина.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 300 мг.

Таблетки 150 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Таблетки 300 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель: Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко. Лтд.,

ул. Паллаги 13, H-4042 Дебрецен, Венгрия

Претензии потребителей направлять по адресу:

119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп.1,

тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36

Специалист по регистрации  Карас А.С.