ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению

ПРЕПАРАТА

ЭПИВИР®

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 150 мг

Регистрационный номер: **П №014918/02**

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия

Изменение № 1

Срок введения Изменения с "15" 02 2010 г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
ОПИСАНИЕ	**ОПИСАНИЕ**
Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, ромбовидной формы, белого цвета с гравировкой «GX CJ7» одной стороне.	Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, ромбовидной формы белого цвета с выгравированной надписью "GX CJ7" на каждой стороне таблетки и риской на каждой стороне таблетки.
ФАРМАКОКИНЕТИКА	**ФАРМАКОКИНЕТИКА**
Всасывание Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80-85%. Среднее время (tmax) достижения максимальных концентраций (Cmax) 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) Cmax составляет 1-1,9 мкг/мл. Прием ламивудина вместе с пищей вызывал увеличение tmax и снижение Cmax (до 47 %), однако, не влиял на общую степень абсорбции (рассчитанную на основании кривой "концентрация-время"). Поэтому при приеме ламивудина с пищей коррекция дозы не требуется.	***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 кривой "концентрация-время"). Поэтому при приеме ламивудина с пищей коррекция дозы не

Старая редакция	Новая редакция
	требуется. **Крошение таблеток и прием их с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не меняет фармакологические свойства препарата и клинический эффект. Эти выводы основаны на физико-химических и фармакокинетических характеристиках действующего вещества.**
Распределение и связывание с белками плазмы крови При внутривенном введении ламивудина объем распределения 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. 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.	***Распределение и связывание с белками плазмы крови*** При внутривенном введении ламивудина объем распределения 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. 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	***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

Старая редакция	Новая редакция
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 кривой «концентрация-время» на протяжении 24ч (AUC24) и Cmax 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. ***Особые группы больных*** • ***Дети*** 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 от 3 мес. до 12 лет. Данные показывают, что AUC у детей в возрасте 2 – 6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами. • ***Пожилые пациенты*** Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют. • ***Пациенты с нарушением функции почек***	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 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 больных*** • ***Дети*** 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 от 3 мес. до 12 лет. Данные показывают, что AUC у детей в возрасте 2-6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами. • ***Пожилые пациенты*** Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме повышена, так как его выведение из организма замедлено. Больным с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу Эпивира необходимо снижать • ***Пациенты с нарушением функции печени*** Данные о применении ламивудина у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью свидетельствуют о том, что нарушение функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина. • ***Беременность*** Фармакокинетика ламивудина у беременных не отличается. Исследования показали, что ламивудин проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке матери и в крови из пуповины.	• ***Пациенты с нарушением функции почек*** У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме повышена, так как его выведение из организма замедлено. Больным с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу Эпивира необходимо снижать. • ***Пациенты с нарушением функции печени*** Данные о применении ламивудина у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью свидетельствуют о том, что нарушение функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина. • ***Беременность*** Фармакокинетика ламивудина у беременных не отличается от небеременных. Исследования показали, что ламивудин проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке матери и в крови из пуповины.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**
Назначение Эпивира допускается только специалистом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. Эпивир применяется внутрь вне зависимости от приема пищи (до, во время или после еды). Для лечения детей и тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма раствор для приема внутрь для обеспечения точности дозирования. Если дозы препарата составляют менее 150 мг,	Назначение Эпивира допускается только специалистом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. Эпивир применяется внутрь вне зависимости от приема пищи (до, во время или после еды). **Для обеспечения точности дозирования препарата таблетки рекомендуется проглатывать полностью без деления.** Для лечения детей и тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена

Старая редакция	Новая редакция
рекомендуется назначение Эпивира в форме раствора для приема внутрь.	лекарственная форма раствор для приема внутрь. **Однако, в качестве альтернативы допускается деление и крошение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Всё количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.**
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 21 - 30 кг*** Рекомендуемая доза составляет 150 мг в сутки. Можно назначать по половине таблетки 150 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) или одна таблетка 150 мг в сутки в один прием вечером. • ***Дети с массой тела 14 - 21 кг*** Рекомендуемая доза составляет 150 мг в сутки, половина таблетки 150 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). • ***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	**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 21 - 30 кг*** Рекомендуемая доза составляет 150 мг в сутки. Можно назначать по половине таблетки 150 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) или одна таблетка 150 мг в сутки в один прием вечером. • ***Дети с массой тела 14 - 21 кг*** Рекомендуемая доза составляет 150 мг в сутки, половина таблетки 150 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). • ***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

Старая редакция	Новая редакция

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 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 в 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 Эпивира не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается почечной недостаточностью.

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 при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела более 30 кг:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Стартовая доза (первая доза)	Поддерживающая доза (вторая доза препарата (через 24 часа после первой дозы) и последующие дозы)
30 — <50	150 мг	150 мг 1 раз в 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	

Старая редакция	Новая редакция
	• ***Пациенты с нарушением функции печени*** У пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени снижения дозы Эпивира не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается почечной недостаточностью.

Специалист отдела регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Ситуха С.Н.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА