МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭПИВИР® / EPIVIR®
Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 150 мг

Производитель:

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания

Изменение № 3

Срок введения Изменения с «___»300512 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав *Ядро таблетки:* *Активное вещество:* ламивудин 150,0 мг. *Вспомогательные вещества:* микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят), магния стеарат *Оболочка таблетки:* Opadry® YS-1-7706-G белый следующего состава: гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400 (полиэтиленгликоль 400), полисорбат 80.	**СОСТАВ** **Компоненты** / **Содержание, мг / таб.** ***Ядро таблетки:*** **Действующее вещество** Ламивудин — 150,0 **Вспомогательные вещества** Микрокристаллическая целлюлоза — 138,75 Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят) — 9,00 Магния стеарат — 2,25 ***Оболочка таблетки:*** Opadry® YS-1-7706-G белый следующего состава (в процентах): — 6,75–8,25

Старая редакция	Новая редакция
	<table><tr><td>Гипромеллоза</td><td>59,75 %</td></tr><tr><td>Титана диоксид</td><td>31,25 %</td></tr><tr><td>Макрогол 400 (полиэтилен-гликоль 400)</td><td>8,00 %</td></tr><tr><td>Полисорбат 80</td><td>1,0 %</td></tr></table>
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Всасывание	***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.	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 требуется.	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»). Поэтому при приеме ламивудина с пищей коррекция дозы не требуется.
Крошение таблеток и прием их с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не меняет	Крошение таблеток и прием их с

Старая редакция	Новая редакция
фармакологические свойства препарата и клинический эффект. Эти выводы основаны на физико-химических и фармакокинетических характеристиках действующего вещества.	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	***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.	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.	В терапевтическом диапазоне доз ламивудин имеет линейную фармакокинетику и в незначительной степени связывается с белками плазмы **крови.**
Установлено, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и в спинномозговую жидкость. Через 2-4 часа после приема внутрь соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке составляло приблизительно 0,12.	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	***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	В среднем системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л / кг / ч. Ламивудин выводится преимущественно почками (более

Старая редакция	Новая редакция
(система транспорта органических катионов), а также посредством метаболизма в печени (менее 10%).	70 %) путем активной канальцевой секреции (система транспорта органических катионов), а также посредством метаболизма в печени (менее 10 %).
Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат имеет более длительный период полувыведения из клеток (16-19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы (5-7 часов). Имеются данные, что фармакокинетические параметры ламивудина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в равновесном состоянии эквивалентны таковым при приеме в дозе 150 мг 2 раза в сутки по показателям площади под кривой «концентрация-время» на протяжении 24 часов (AUC_{24}) и C_{max} для ламивудина трифосфата.	Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат, имеет более длительный период полувыведения из клеток (16–19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы (5–7 часов). Имеются данные, что фармакокинетические параметры ламивудина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в равновесном состоянии эквивалентны таковым при приеме в дозе 150 мг 2 раза в сутки по показателям площади под **фармакокинетической** кривой «концентрация-время» на протяжении 24 часов (AUC_{24}) и C_{max} для ламивудина трифосфата.
Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами очень мала вследствие ограниченного метаболизма в печени, незначительной степени связывания с белками плазмы и почти полного выведения почками ламивудина в неизмененном виде.	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	***Особые группы пациентов***
• ***Дети***	• ***Дети***

Старая редакция	Новая редакция
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*** 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	**В целом, фармакокинетика ламивудина у детей сходна с таковой у взрослых. Однако абсолютная биодоступность раствора для приема внутрь (примерно 55–65 %) была ниже и более изменчивой у детей младше 12 лет. В дополнение, показатели системного клиренса выше у детей младшей возрастной группы и с возрастом снижаются, достигая уровня взрослых пациентов к 12 годам. Фармакокинетические исследования у детей препарата Эпивир в форме раствора для приема внутрь и таблеток, покрытых плёночной оболочкой, показали, что прием препарата один раз в день эквивалентен приему препарата два раза в день по показателю AUC_{0-24}. При приёме в рекомендованных дозах средние показатели AUC_{0-24} достигали приблизительно 7,1–13,7 мкг·ч/мл, что сопоставимо с показателями AUC_{0-24} у взрослых при однократном приёме в день.** Данных по фармакокинетике препарата у детей в возрасте младше 3 месяцев недостаточно. У новорожденных на первой неделе жизни вследствие незрелости выделительной функции почек и

Старая редакция	Новая редакция
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.	непостоянства показателей абсорбции клиренс ламивудина при приеме внутрь снижен по сравнению с другими возрастными категориями. **Таким образом, для достижения одинакового эффекта у взрослых и детей рекомендованная доза для новорожденных составляет 2 мг / кг 2 раза в день. Данные по применению препарата у новорожденных старше 1 недели отсутствуют.** • ***Пожилые пациенты*** Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют. • ***Пациенты с нарушением функции почек*** У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме повышена, так как его выведение из организма замедлено. 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

Старая редакция	Новая редакция
	функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина. • ***Беременность*** Фармакокинетика ламивудина у беременных не отличается **от его фармакокинетики** у небеременных. Исследования показали, что ламивудин проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке крови матери и крови из пуповины.
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 обеспечения точности дозирования препарата таблетки рекомендуется проглатывать полностью без деления. Для лечения детей и тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена 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	**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 обеспечения точности дозирования препарата таблетки рекомендуется проглатывать полностью без деления. Для лечения детей и тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма раствор для приема внутрь. Однако в качестве альтернативы допускается деление и крошение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или

Старая редакция	Новая редакция
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	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: 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 половина таблетки 150 мг утром и 1 таблетка 150 мг вечером или **полторы таблетки один раз в сутки.** • ***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) **или одна таблетка 150 мг один раз в сутки.** • ***Пациенты пожилого возраста*** В настоящее время данных о фармакокинетике ламивудина у этой категории пациентов недостаточно, однако, следует проявлять особое внимание к этой категории больных из-за возрастного снижения выделительной функции почек и изменений показателей крови. • ***Пациенты с нарушением функции почек*** У пациентов с нарушением функции

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>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 при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела более 30 кг:
<table><tr><td>Клиренс креатинина (мл/мин)</td><td>Стартовая доза (первая доза)</td><td>Поддерживающая доза (вторая доза препарата (через 24 часа после первой дозы) и последующие дозы)</td></tr><tr><td>30 — <50</td><td>150 мг</td><td>150 мг 1 раз в сутки</td></tr></table></td><td>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 при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела более 30 кг
<table><tr><td>Клиренс креатинина (мл / мин)</td><td>Стартовая доза (первая доза)</td><td>Поддерживающая доза (вторая доза препарата (через 24 часа после первой дозы) и последующие дозы)</td></tr><tr><td>30–<50</td><td>150 мг</td><td>150 мг 1 раз в сутки</td></tr></table></td></tr>
</table>

Старая редакция			Новая редакция		
15 — <30	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь	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–<15	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму — раствор для приема внутрь
<5	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.

- ***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.

Руководитель отдела регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Киташова А.А.

Закрытое акционерное общество «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» GlaxoSmithKline Trading для документов МОСКВА