МИНЗДРАВ РОССИИ
№ 014918/02-070414
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

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

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания

Изменение № 6

Срок введения Изменения с «07» 04 14 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 смеси необходимо принять внутрь незамедлительно. **Категории пациентов** • ***Взрослые и подростки с массой тела более 30 кг***	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Назначение **препарата** Эпивир®* допускается только специалистом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. **Препарат** 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. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно. • ***Взрослые и подростки с массой тела более 30 кг*** Рекомендуемая доза составляет 300 мг в

Старая редакция	Новая редакция
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 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 сни-	сутки — по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг в сутки 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 21–30 кг* Рекомендуемая доза составляет 225 мг — половина таблетки 150 мг утром и 1 таблетка 150 мг вечером или полторы таблетки 1 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 1 раз в сутки. **Детям с массой тела менее 14 кг и/или которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма 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 изменения показателей крови. • *Пациенты с нарушением функции почек* У пациентов с нарушением функции почек

Старая редакция

жения 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	

Новая редакция

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.

В случае если необходима доза менее 150 мг, следует принимать раствор для приема внутрь.

Подбор дозы ламивудина в зависимости от клиренса креатинина при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела не менее 30 кг

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

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>• 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.</td><td>
<table>
<tr><td>от 15 до 30</td><td>150 мг</td><td>Необходимо применять другую лекарственную форму — раствор для приема внутрь</td></tr>
<tr><td>от 5 до 15</td><td>150 мг</td><td>Необходимо применять другую лекарственную форму — раствор для приема внутрь</td></tr>
<tr><td>< 5</td><td colspan="2">Необходимо применять другую лекарственную форму — раствор для приема внутрь</td></tr>
</table>
• Пациенты с нарушением функции печени
У пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени снижения дозы препарата Эпивир® не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается почечной недостаточностью.
</td></tr>
<tr><td>Особые указания
Лечение Эпивиром должен проводить врач, имеющий опыт ведения больных с ВИЧ-инфекцией.
У детей до 3-х лет не рекомендуется применение таблетированных лекарственных форм, поэтому для лечения детей и тех больных, которым трудно проглатывать таблетки предназначена лекарственная форма раствор для приема внутрь.</td><td>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Применение ламивудина в качестве монотерапии не рекомендуется.
Передача ВИЧ-инфекции
Пациентов следует предупредить о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе ламивудином, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или конта-</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
Применение ламивудина в качестве монотерапии не рекомендуется. Пациентов следует предупредить о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе 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. ***Нарушение функции почек*** У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме повышена, вследствие снижения клиренса препарата, поэтому требуется коррекция дозы. ***Панкреатит*** 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 ламинации крови. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности. ***Оппортунистические инфекции*** У пациентов, получающих ламивудин 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 **(AUC)** повышена вследствие снижения клиренса **ламивудина**, поэтому требуется коррекция дозы. ***Панкреатит*** **У пациентов, принимавших ламивудин, описаны** редкие случаи развития панкреатита. Однако **не установлено**, вызвано ли это осложнение **лекарственными препаратами** или **основным заболеванием** — ВИЧ-инфекцией. **Лечение препаратом Эпивир®** необходимо немедленно прекратить **при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита** (боль в животе, тошнота, рвота или повышение уровня биохимических марке-

Старая редакция	Новая редакция
мивудин, следует исключить панкреатит. Следует приостановить прием препарата до того момента, пока диагноз панкреатита не будет исключен. ***Лактоацидоз/выраженная гепатомегалия с жировой дистрофией печени*** У ВИЧ-инфицированных пациентов (преимущественно у женщин), принимавших антиретровирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов в качестве монотерапии или в комбинации с ламивудином, описаны случаи лактоацидоза, который обычно сопровождался выраженной гепатомегалией и жировой дистрофией печени, в том числе, с летальным исходом. К симптомам, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, относятся: общая слабость, потеря аппетита, внезапная необъяснимая потеря веса, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта 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 лактоацидоза или нарушения функции печени (включая гепатомегалию и жировую дистрофию печени даже в отсутствии выраженного повышения уровня печеночных трансаминаз) прием ламивудина следует прекратить.	ров). Следует прекратить прием препарата до исключения диагноза панкреатит. ***Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом*** **Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов, включая ламивудин или его комбинации. Подобные явления отмечались, главным образом,** у женщин. **Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются:** общая слабость, **анорексия, стремительная** необъяснимая потеря веса, **симптомы** поражения желудочно-кишечного тракта и органов дыхания (одышка **и тахипноэ**). **Следует соблюдать** осторожность **при назначении препарата Эпивир® пациентам**, в особенности тем, у которых имеются факторы риска **поражения** печени. Применение **препарата** следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза **или гепатотоксичности** (к которым относятся гепатомегалия и стеатоз, даже в отсутствие значительного повышения **активности** аминотрансфераз). ***Липодистрофия***

Старая редакция	Новая редакция
Перераспределение подкожно-жировой клетчатки 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 по задней поверхности шеи и спины («горб буйвола»), а также повышением концентрации липидов в сыворотке и уровня глюкозы в крови. Хотя один 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 иг-	У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, может **наблюдаться** перераспределение и/или накопление подкожно-жировой клетчатки, включая ожирение по центральному типу, дорсоцервикальное отложение жира («горб буйвола»), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение концентрации липидов в сыворотке и концентрации глюкозы в крови, **как по отдельности, так и совместно**. Хотя все препараты из классов ингибиторов протеазы и НИОТ могут вызывать одну или несколько из перечисленных выше нежелательных реакций, связанных с общим синдромом, который часто называют липодистрофией, 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 этих нежела-

Старая редакция	Новая редакция
рают 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 уровень 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 терапий (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 без промедления начинать лечение. ***Смешанном инфекция, вызванная ВИЧ и***	тельных **явлений** пока **неизвестны**. Во время клинического обследования **следует обращать внимание** на признаки перераспределения подкожно-жировой клетчатки. **Необходимо внимательно** следить за концентрацией липидов в сыворотке и концентрацией глюкозы в крови. При нарушении липидного обмена **назначают соответствующее лечение**. ***Синдром восстановления иммунитета*** При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент начала антиретровирусной терапии, проведение такой терапии может привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций **или другим тяжелым последствиям.** 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 jiroveci* (*P. carinii*). **Появление** любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения. **Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром**

Старая редакция	Новая редакция
вирусом гепатита В 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. ***Профилактика после вероятного заражения ВИЧ:*** Согласно международным рекомендациям (Центр по контролю заболеваемости - Июнь 1998), при вероятном заражении через кровь ВИЧ-инфицированного человека (например, через инъекционную иглу), необходимо срочно (в течение 1-2 часов 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	**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.** ***Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита В*** **Клинические исследования и данные пострегистрационного наблюдения по применению ламивудина свидетельствуют о том, что** у некоторых пациентов с **сопутствующим** вирусным гепатитом В (HBV) могут появляться клинические или лабораторные признаки **рецидива** гепатита после прекращения приема ламивудина, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с **декомпенсированным поражением** 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. ***Заболевания печени*** Пациенты с уже существующей дисфункцией печени, включая активный хронический гепатит, имеют повышенную частоту нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии и должны находиться под наблюдением в

Старая редакция	Новая редакция
не проводилось. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить возможность сероконверсии.	соответствии с принятой 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.** ***Профилактика после вероятного заражения ВИЧ*** Согласно международным рекомендациям при вероятном заражении через кровь ВИЧ-инфицированного человека (например, через инъекционную иглу), необходимо срочно (в течение 1–2 часов 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

Старая редакция	Новая редакция
	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.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Старкова Н.С.