МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014918/02-210814
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

«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша

ЗАО «Биннофарм», Россия

Изменение № 7

Срок введения Изменения с «__2__» 10 8 14 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *Механизм действия* Эпивир 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 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	**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 5'-трифосфата (активная форма), период полувыведения которого из клеток составляет 16–19 ч. Ламивудина-5'-трифосфат в незначительной степени ингибирует РНК- и ДНК-зависимую обратную транскриптазу (**ОТ**) ВИЧ. Основной механизм действия **ламивудина** — блокирование синтеза растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ. **Не отмечалось**

Старая редакция	Новая редакция
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. *Фармакодинамические эффекты* Одна из причин развития резистентности ВИЧ-1 к ламивудину — появление изменений в M184V сайте 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 больных, 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	**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 ОТ. 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**

Старая редакция	Новая редакция
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 стандартизованы 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 больных, получавших ламивудин, отмечалось снижение	**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 приводят к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов **ОТ ВИЧ**. 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 этих явлений не установлено. Тесты на чувствительность ВИЧ к различным антиретровирусным препаратам *in vitro* не были стандартизованы и поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы. В клинических исследовани**ях** применение **комбинации** ламивудина и зидовудина **приводило к снижению** ВИЧ-1 в крови и увеличению содержания $CD4^+$ **клеток. По данным клинических исследований**

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	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 **ОТ ВИЧ** или препаратами из других групп (ингибиторы протеазы, ненуклеозидные ингибиторы **ОТ ВИЧ**). Показано, что комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ламивудин, эффективна в отношении штаммов ВИЧ с мутациями в **кодоне** M184V. **Проводятся исследования по установлению** взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ к ламивудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии. **Фармакокинетика** *Всасывание* Ламивудин хорошо всасывается из

Старая редакция	Новая редакция
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 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 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 крови. Установлено, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и в спинномозговую жидкость. Через 2–4 часа после приема внутрь соотношение	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 AUC — площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время»). Поэтому при приеме ламивудина с пищей коррекции дозы не требуется. **Измельчение** 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 **при условии, что пациент примет 100 % измельченной таблетки.** *Распределение и связывание с белками плазмы крови* При внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет в среднем 1,3 л/кг, а период полувыведения —

Старая редакция	Новая редакция
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 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	5–7 часов. **Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови (в исследованиях *in vitro* с сывороточным альбумином связывалось < 16–36 % количества препарата).** Установлено, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и в спинномозговую жидкость. Через 2–4 часа после перорального приема соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке составляло приблизительно 0,12. **Назначение 150 мг ламивудина 2 раза в сутки биоэквивалентно назначению 300 мг 1 раз в сутки по значениям AUC_{∞}, C_{max}, t_{max}.** *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 период полувыведения из клеток (16–19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы (5–7 часов). Имеются данные, что

Старая редакция	Новая редакция
почками ламивудина в неизмененном виде. *Особые группы пациентов* • *Дети* 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 непостоянства показателей абсорбции клиренс ламивудина при приеме внутрь снижен по сравнению с другими возрастными категориями. Таким образом,	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 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 пациентов** *Дети* 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. **В связи с указанными различиями рекомендуемая доза ламивудина для детей (старше 3 месяцев и массой тела менее 30 кг) составляет 4 мг/кг 2 раза в сутки.** Фармакокинетические исследования у детей препарата Эпивир® в форме раствора для приема внутрь и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, показали, что прием

Старая редакция	Новая редакция
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 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	препарата 1 раз в **сутки** эквивалентен приему препарата 2 раза в **сутки** по показателю AUC_{0-24}. При приеме 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 приеме**. 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. *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 повышена, так как его выведение из организма замедлено. **Пациентам** с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу **препарата** Эпивир® необходимо снижать.

Старая редакция	Новая редакция
пуповины.	*Пациенты с нарушением функции печени* Данные о применении ламивудина у пациентов со **средней** и тяжелой печеночной недостаточностью 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. Исследования показали, что ламивудин проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке крови матери и пуповинной **крови**.
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ ***Беременность*** Данных о безопасности ламивудина во время беременности в настоящее время недостаточно. 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 в возрасте до 1 года, матери которых во время беременности и родов принимали препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, описаны случаи незначительного	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** **Беременность** 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 нуклеозидных ингибиторов **ОТ**

Старая редакция	Новая редакция
транзиторного повышения концентрации молочной кислоты в сыворотке, очевидно обусловленного митохондриальной дисфункцией. Клиническое значение временного повышения концентраций молочной кислоты в сыворотке не установлено. Кроме того, сообщалось об очень редких случаях задержки развития, судорожного синдрома и других неврологических нарушений. Однако связь этих осложнений с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы во время беременности и его влияние на постнатальное развитие не доказана. Поэтому ВИЧ-ифицированным женщинам во время беременности, тем не менее, рекомендуется принимать антиретровирусные препараты для профилактики вертикальной передачи ВИЧ. ***Лактация*** По мнению экспертов всем ВИЧ-инфицированным женщинам следует по возможности отказаться от кормления грудью 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.	**ВИЧ**, 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 отдельные сообщения о** редких случаях задержки развития, судорожных **припадках** и других неврологических нарушениях (**например, увеличение тонуса мышц**). Однако причинно-следственная связь этих **нарушений** с приемом нуклеозидных ингибиторов **ОТ ВИЧ** 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.**
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами крайне	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** **Исследования взаимодействий были проведены только с участием взрослых пациентов.**

Старая редакция	Новая редакция
низка, поскольку ламивудин весьма слабо метаболизируется, в незначительной степени связывается с белками плазмы и выводится преимущественно почками в неизмененном виде. Ламивудин выводится из организма преимущественно путем активной канальциевой секреции через систему транспорта органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействуя 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 фильтраций, по-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином. *Зидовудин.* При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдается умеренное (на 28 %) увеличение Cmax 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) повышает концентрацию ламивудина в плазме крови приблизительно на 40 % (за счет	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*

Старая редакция	Новая редакция
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 высокими дозами ко-тримоксазола, назначаемого для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза, не изучено. *Залцитабин.* При одновременном назначении ламивудина и залцитабина ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование последнего. В связи с этим данная комбинация препаратов не рекомендуется.	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 Эпивир® 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 ОТ ВИЧ (M184V), и поэтому терапевтическая

Старая редакция	Новая редакция
	эффективность этих препаратов в комбинированной терапии может быть ограничена. 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**

Старая редакция	Новая редакция
	клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином. Следовательно, одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендовано.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ 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 контаминации крови. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности. 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 повышена вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому требуется коррекция дозы. ***Панкреатит*** У пациентов, принимавших ламивудин, описаны редкие случаи развития	**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 контаминации 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 повышена вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому

Старая редакция	Новая редакция
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 маркеров). Следует прекратить прием препарата до исключения диагноза панкреатит. ***Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом*** У ВИЧ-инфицированных пациентов (преимущественно у женщин), принимавших антиретровирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов в качестве монотерапии или в комбинации, включая ламивудин, описаны случаи лактоацидоза, который обычно сопровождался выраженной гепатомегалией и стеатозом, в том числе, с летальным исходом. К симптомам, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, относятся общая слабость, потеря аппетита, стремительная необъяснимая потеря веса, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы (одышка и тахипноэ). Лечение ламивудином всегда требует соблюдения осторожности, и особенно, при наличии у пациента известных факторов риска развития заболевания печени. В случае	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 **значений** биохимических маркеров). 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 **массы тела**, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта **(тошнота, рвота и боль в животе)** и

Старая редакция	Новая редакция
появления клинических или лабораторных признаков лактоацидоза или гепатотоксичности (включая гепатомегалию и жировую дистрофию печени даже при отсутствии выраженного повышения активности печеночных трансаминаз) прием ламивудина следует прекратить. ***Перераспределение подкожно-жировой клетчатки*** У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, возникает перераспределение и/или накопление жировой ткани, включая центральный тип ожирения, дорсоцервикальное отложение жира («горб буйвола»), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение концентрации сывороточных липидов и концентрации глюкозы крови. Перечисленные симптомы у пациентов могут наблюдаться вместе или по отдельности. Хотя один или несколько из перечисленных выше побочных эффектов, связанных с общим синдромом, который часто относят к липодистрофии, могут вызывать все препараты классов ингибиторов протеазы (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти побочные эффекты.	органов дыхания (**учащенное и/или глубокое дыхание**), **неврологические симптомы (включая моторную слабость)).** **Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровней аминотрансфераз.** **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 альфа-интерфероном и рибавирином, могут составлять группу особого риска.** ***Митохондриальная дисфункция*** **Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов.** **Основными нежелательными реакциями**

Старая редакция	Новая редакция
Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию, например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии, все они играют важную, возможно синергичную роль. Отдаленные последствия указанных побочных эффектов в настоящее время неизвестны. Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физикальных признаков перераспределения жировой ткани. Следует определять концентрацию сывороточных липидов и концентрацию глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями. ***Синдром восстановления иммунитета*** В начале лечения антиретровирусными препаратами ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно обострение воспалительного процесса на фоне бессимптомной оппортунистической инфекции или ее остаточных явлений, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала проведения антиретровирусной терапии. Наиболее значимые примеры — это цитомегаловирусный ретинит,	**были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Были зарегистрированы некоторые неврологические расстройства с поздним началом (увеличение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными в настоящее время неизвестно. Любой ребенок, даже ВИЧ-отрицательный, подвергавшийся внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления соответствующих признаков или симптомов. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.** ***Липодистрофия*** 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

Старая редакция	Новая редакция
генерализованная и/или фокальная микобактериальная инфекция и пневмоцистная пневмония (*P. Carinii*). Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и при необходимости начинать лечение. 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. ***Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита В*** Результаты клинических исследований и пострегистрационные данные свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В при отмене препарата Эпивир® возникают клинические или лабораторные признаки обострения гепатита, которые могут иметь более тяжелые последствия для пациентов с декомпенсацией 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. ***Заболевания печени*** Пациенты с уже существующей дисфункцией печени, включая активный хронический	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 **нежелательных 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

Старая редакция	Новая редакция
гепатит, имеют повышенную частоту нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии и должны находиться под наблюдением в соответствии с принятой практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких больных. ***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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 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,

Старая редакция	Новая редакция
	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 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. ***Тройная нуклеозидная терапия***

Старая редакция	Новая редакция
	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. **Препарат Эпивир® не следует применять одновременно с каким-либо лекарственным препаратом, содержащим ламивудин или эмтрицитабин.**

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Бакиева О.М.