МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014918/02-220915
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 № 10**

Дата внесения Изменения «___» 220915 20___ г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**<br><br>**Фармакодинамика**<br><br>*Механизм действия*<br><br>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.<br><br>Основной механизм действия ламивудина — блокирование синтеза | **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**<br><br>**Фармакодинамика**<br><br>*Механизм действия*<br><br>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 **часов**. Ламивудина-5'-трифосфат в незначительной степени ингибирует РНК- и ДНК-зависимую обратную транскриптазу (ОТ) ВИЧ.<br><br>Основной механизм действия |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).<br>Ламивудин не нарушает нормальный клеточный метаболизм ДНК и не оказывает существенного влияния на содержание ядерной и митохондриальной ДНК в клетках млекопитающих.<br>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.<br>*Фармакодинамические эффекты*<br>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 | ламивудина — блокирование синтеза растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).<br>Ламивудин не нарушает нормальный клеточный метаболизм ДНК и не оказывает существенного влияния на содержание ядерной и митохондриальной ДНК в клетках млекопитающих.<br>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.<br>*Фармакодинамические эффекты*<br>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 |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| вируса к репликации по данным исследований *in vitro*. В 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.<br>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.<br>В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению ВИЧ-1 в крови и | и существенно уменьшается способность вируса к репликации по данным исследований *in vitro*. В 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.<br>Мутация M184V приводит к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов **обратной транскриптазы (НИОТ)**. 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, поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы.<br>В клинических исследованиях применение |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| увеличению содержания $CD4^+$ клеток. По данным клинических исследований установлено, что ламивудин в комбинации с зидовудином или с зидовудином и другими препаратами значительно снижает риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и летального исхода.<br>У штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов, получавших ламивудин, отмечалось снижение чувствительности к ламивудину *in vitro*.<br><br>Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов ВИЧ.<br>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).<br>Показано, что комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ламивудин, эффективна в отношении штаммов ВИЧ с мутациями в кодоне M184V.<br><br>Проводятся исследования по установлению взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ к ламивудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии.<br><br>**Фармакокинетика** | комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению ВИЧ-1 в крови и увеличению содержания $CD4^+$ клеток. По данным клинических исследований установлено, что ламивудин в комбинации с зидовудином или с зидовудином и другими препаратами значительно снижает риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и летального исхода.<br>У штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов, получавших ламивудин, отмечалось снижение чувствительности к ламивудину *in vitro*.<br>**Результаты клинических исследований показали, что** комбинированная терапия ламивудином и зидовудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов ВИЧ.<br>Ламивудин получил широкое распространение как компонент комбинированной антиретровирусной терапии в сочетании с другими **НИОТ** или препаратами из других групп (ингибиторы протеазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы).<br>Показано, что комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ламивудин, эффективна в отношении штаммов ВИЧ с мутациями в кодоне M184V, **а также у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию.** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *Всасывание*<br>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.<br>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.<br>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.<br>*Распределение и связывание с белками* | Проводятся исследования по установлению взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ к ламивудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии.<br>**Фармакокинетика**<br>*Всасывание*<br>Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80–85 %. **После приема внутрь** среднее время ($t_{max}$) достижения максимальных концентраций ($C_{max}$) ламивудина в сыворотке **крови** 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.<br>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.<br>Измельчение таблеток и прием их с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не меняет фармакологические свойства препарата, **поэтому не следует ожидать изменения** клинического эффекта. Эти выводы |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *плазмы крови*<br>При внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет в среднем 1,3 л/кг, а период полувыведения — 5–7 часов.<br>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).<br>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.<br>Назначение 150 мг ламивудина 2 раза в сутки биоэквивалентно назначению 300 мг 1 раз в сутки по значениям $AUC_{\infty}$, $C_{max}$, $t_{max}$.<br>*Метаболизм и выведение*<br>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 %).<br>Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат, имеет более длительный период | основаны на физико-химических и фармакокинетических характеристиках действующего вещества **и данных *in vitro* растворения таблеток ламивудина в воде**, при условии, что пациент **сразу** примет 100 % измельченной таблетки.<br>**Прием** 150 мг ламивудина 2 раза в сутки биоэквивалентен **приему** 300 мг 1 раз в сутки по значениям $AUC_{\infty}$, $C_{max}$, $t_{max}$. **У взрослых прием препарата в форме таблеток и в форме раствора для приема внутрь биоэквивалентен по значениям $AUC_{\infty}$ и $C_{max}$.**<br>**Наблюдались различия во всасывании между взрослыми пациентами и детьми.**<br>*Распределение и связывание с белками плазмы крови*<br>При внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет в среднем 1,3 л/кг, а период полувыведения — **в среднем** 5–7 часов.<br>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).<br>Установлено, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и спинномозговую жидкость. Через 2–4 часа после перорального приема соотношение концентраций ламивудина в ликворе и |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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 $AUC_{24}$ и $C_{max}$ для ламивудина трифосфата.<br>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.<br>**Особые группы пациентов**<br>*Дети*<br>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 | сыворотке **крови** составляло приблизительно 0,12. **Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны**.<br>*Метаболизм и выведение*<br>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 **незначительно** посредством метаболизма в печени (менее 10 %).<br>Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат, имеет более длительный период полувыведения из клеток (16–19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы **крови** (5–7 часов). **Согласно данным, полученным от 60 взрослых здоровых добровольцев,** 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.<br>Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами очень мала вследствие ограниченного метаболизма, незначительной степени связывания с |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| исследования у детей препарата Эпивир® в форме раствора для приема внутрь и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, показали, что прием 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.<br>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.<br>*Пациенты пожилого возраста*<br>Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.<br>*Пациенты с нарушением функции почек*<br>У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме повышена, так как его выведение из | белками плазмы **крови** и почти полного выведения почками ламивудина в неизмененном виде.<br>**Особые группы пациентов**<br>*Дети*<br>Абсолютная биодоступность **ламивудина** (примерно 58–66 %) была ниже и более изменчивой у детей младше 12 лет. Фармакокинетические исследования **ламивудина** в форме раствора для приема внутрь и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, у детей показали, что прием препарата 1 раз в сутки эквивалентен по показателю $AUC_{0-24}$ приему препарата 2 раза в сутки **в той же общей суточной дозе**.<br>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.<br>**У детей при приеме препарата в форме таблеток были получены более высокие** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| организма замедлено. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата Эпивир® необходимо снижать.<br><br>*Пациенты с нарушением функции печени*<br>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.<br><br>*Беременность*<br>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. | **значения $AUC_{\infty}$ и $C_{max}$ ламивудина в плазме крови по сравнению со значениями, полученными при приеме препарата в форме раствора для приема внутрь. У детей, получавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, была достигнута экспозиция ламивудина в плазме крови, значения которой находились в диапазоне, полученном у взрослых.**<br>**У детей, принимавших ламивудин в форме таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция ламивудина в плазме крови была выше, чем у детей, получавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь, поскольку в форме таблеток пациенты получают более высокие дозы в пересчете на мг/кг массы тела, и ламивудин в форме таблеток характеризуется более высокой биодоступностью.**<br>*Пациенты пожилого возраста*<br>Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.<br>*Пациенты с нарушением функции почек*<br>У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме **крови** повышена, так как его выведение из организма замедлено. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата Эпивир® необходимо |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | снижать.<br>*Пациенты с нарушением функции печени*<br>Данные о применении ламивудина у пациентов со средней и тяжелой **степенью нарушения функции печени** свидетельствуют о том, что нарушение функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина.<br>*Беременность*<br>Фармакокинетика ламивудина при беременности не отличается от его фармакокинетики у небеременных. Исследования показали, что ламивудин **пассивно** проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке крови новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке крови матери и пуповинной крови. |
| **Способ применения и дозы**<br>Назначение препарата Эпивир®* допускается только специалистом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.<br>Препарат Эпивир® применяется внутрь вне зависимости от приема пищи (до, во время или после еды).<br>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..<br>Однако в качестве альтернативы | **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**<br>**Препарат должен назначаться врачом**, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.<br>Препарат Эпивир® применяется внутрь вне зависимости от приема пищи.<br>Для обеспечения точности дозирования препарата таблетки рекомендуется проглатывать полностью без **измельчения**. Для тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма — раствор для приема внутрь.<br>Однако в качестве альтернативы допускается **измельчение** таблеток с добавлением небольшого количества |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| допускается деление и крошение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.<br>• ***Взрослые и подростки с массой тела более 30 кг***<br>Рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки — по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг в сутки в один прием.<br>**Особые группы пациентов**<br>• ***Дети младше 3 месяцев***<br>Имеющихся данных недостаточно, чтобы предложить режим дозирования для данной категории пациентов.<br>• ***Дети с массой тела 21–30 кг***<br>Рекомендуемая доза составляет 225 мг — половина таблетки 150 мг утром и 1 таблетка 150 мг вечером или полторы таблетки 1 раз в сутки.<br>• ***Дети с массой тела 14–21 кг***<br>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.<br>Детям с массой тела менее 14 кг и/или которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма раствор для приема внутрь.<br>• ***Пациенты пожилого возраста***<br>В настоящее время данных о фармакокинетике ламивудина у этой категории пациентов недостаточно, однако, | полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.<br>• ***Взрослые, подростки и дети с массой тела не менее 25 кг***<br>Рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки — по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг в сутки в один прием.<br>**Особые группы пациентов**<br>• ***Дети младше 3 месяцев***<br>Имеющихся данных недостаточно, чтобы предложить режим дозирования для данной категории пациентов.<br>• ***Дети с массой тела от 14 кг до < 20 кг***<br>Рекомендуемая **общая суточная** доза составляет 150 мг. **Можно принимать** ½ таблетки 150 мг **(75 мг)** 2 раза в сутки или **1** таблетку 150 мг 1 раз в сутки.<br>• ***Дети с массой тела от ≥ 20 кг до < 25 кг***<br>**Рекомендуемая общая суточная доза составляет 225 мг. Можно принимать ½ таблетки 150 мг (75 мг) утром и 1 таблетку 150 мг вечером или 1 и ½ таблетки (225 мг) 1 раз в сутки.**<br>• ***Дети с массой тела не менее 25 кг***<br>**Следует принимать препарат в дозе для взрослых, равной 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки.**<br>**Ламивудин также доступен в лекарственной форме** раствор для приема внутрь. |

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>следует проявлять особое внимание к этой категории пациентов из-за возрастного снижения выделительной функции почек и изменения показателей крови.<br>• Пациенты с нарушением функции почек<br>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 снижения дозы препарата в зависимости от значения клиренса креатинина, как у взрослых.<br>В случае если необходима доза менее 150 мг, следует принимать раствор для приема внутрь.<br>Подбор дозы ламивудина в зависимости от клиренса креатинина при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела не менее 30 кг<br><table><tr><td>Клиренс креатинина (мл/мин)</td><td>Стартовая доза (первая доза препарата)</td><td>Поддерживающая доза (вторая доза препарата (через 24 часа после первой дозы) и последующие дозы)</td></tr><tr><td>от 30 до 50</td><td>150 мг</td><td>150 мг 1 раз в сутки</td></tr></table></td><td>• Пациенты пожилого возраста<br>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.<br>• Пациенты с нарушением функции почек<br>У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) 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.<br>В случае если необходима доза менее 150 мг, следует принимать раствор для приема внутрь.<br>Рекомендации по подбору дозы в зависимости от клиренса креатинина при нарушении функции почек у взрослых, подростков и детей с массой тела не менее 25 кг</td></tr>
</table>

**Старая редакция**

| | | |
|---|---|---|
| от 15 до 30 | 150 мг | Необходимо применять другую лекарственную форму — раствор для приема внутрь |
| от 5 до 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 нарушением функции печени средней и тяжелой степени снижения дозы препарата Эпивир® не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается почечной недостаточностью.

**Побочное действие**

Описанные ниже нежелательные реакции

**Новая редакция**

| **Клиренс креатинина (мл/мин)** | **Первая доза** | **Поддерживающая доза** |
|---|---|---|
| от 30 до 50 | 150 мг | 150 мг 1 раз в сутки |
| от 15 до 30 | 150 мг | Необходимо применять другую лекарственную форму — раствор для приема внутрь |
| от 5 до 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 нарушением функции печени средней и тяжелой степени снижения дозы препарата Эпивир® не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается **нарушением функции** почек.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Описанные ниже нежелательные реакции

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином, как в качестве монотерапии, так и при его сочетанном применении с другими антиретровирусными препаратами. Однако, в отношении многих, нежелательных реакций неясно, вызваны ли они лекарственными препаратами или являются осложнениями собственно ВИЧ-инфекции.<br>Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: очень часто (> 1/10), часто (>1/100, <1/10), иногда (>1/1000, <1/100), редко (>1/10,000, <1/1000), очень редко (<1/10000).<br>*Со стороны органов кроветворения:* нечасто – нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко - аплазия эритроидного ростка костного мозга.<br>*Со стороны обмена веществ:* часто - повышение концентрации молочной кислоты в сыворотке, редко - лактоацидоз; перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки; частота развития зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.<br>*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, бессонница; очень редко - парестезии; описаны случаи развития периферической нейропатии, однако связь этого осложнения с терапией Эпивиром не доказана. | отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином, как в качестве монотерапии, так и при его сочетанном применении с другими антиретровирусными препаратами. Однако, в отношении многих нежелательных реакций неясно, вызваны ли они лекарственными препаратами или являются осложнениями собственно ВИЧ-инфекции.<br>Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: *очень часто* (> 1/10), *часто* (> 1/100, < 1/10), ***нечасто*** (> 1/1000, < 1/100), *редко* (> 1/10 000, < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000).<br>*Со стороны органов кроветворения*<br>Нечасто: нейтропения, анемия, тромбоцитопения.<br>Очень редко: **истинная эритроцитарная** аплазия.<br>*Со стороны обмена веществ*<br>Часто: повышение концентрации молочной кислоты в сыворотке.<br>Редко: лактоацидоз; перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки; частота развития зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота, диарея; редко – панкреатит, хотя связь этого осложнения с терапией ламивудином не доказана; повышение активности сывороточной амилазы.<br>*Со стороны гепатобилиарной системы:* нечасто - транзиторное повышение активности печеночных ферментов; редко - гепатит.<br>*Со стороны кожи и ее производных:* часто - сыпь, алопеция.<br>*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто - артралгия, мышечные нарушения; редко - рабдомиолиз.<br>*Со стороны дыхательной системы и органов средостения:* часто - кашель, назальные симптомы.<br>*Прочие:* часто - чувство усталости, недомогание, лихорадка.<br>Сообщалось о случаях остеонекроза у пациентов с такими факторами риска, как поздние стадии ВИЧ-инфекции или длительная комбинированная антиретровирусная терапия (частота встречаемости неизвестна). | препаратов.<br>*Со стороны нервной системы*<br>Часто: головная боль, бессонница.<br>Очень редко: парестезии; описаны случаи развития периферической нейропатии.<br>*Со стороны желудочно-кишечного тракта*<br>Часто: тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота **и спастические боли в животе**, диарея.<br>Редко: панкреатит; повышение активности сывороточной амилазы.<br>*Со стороны гепатобилиарной системы*<br>Нечасто: транзиторное повышение активности печеночных ферментов (**аланинаминотрансферазы** (АЛТ), **аспартатаминотрансферазы** (АСТ)).<br>Редко: гепатит.<br>*Со стороны кожи и ее производных*<br>Часто: сыпь, алопеция.<br>**Редко: ангионевротический отек.**<br>*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани*<br>**Ч**асто: артралгия, мышечные нарушения.<br>Редко: рабдомиолиз. |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| | *Со стороны дыхательной системы и органов средостения*<br>Часто: кашель, назальные симптомы.<br>*Прочие*<br>**Ч**асто: чувство усталости, недомогание, лихорадка.<br>Сообщалось о случаях остеонекроза у пациентов с такими факторами риска, как поздние стадии ВИЧ-инфекции или длительная комбинированная антиретровирусная терапия (частота встречаемости неизвестна).<br>**Применение комбинированной АРТ было ассоциировано с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.**<br>**У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной АРТ могут возникнуть воспалительные реакции на бессимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции. Также были зарегистрированы случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), происходящих в условиях иммунной реактивации, однако представленные сроки проявления заболевания являются более разнообразными, и эти явления могут возникать через много месяцев после** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | **начала терапии.** |

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»




Бакиева О.М.