МИНЗДРАВ РОССИИ
Л N014918/02-090217
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 № 11

Дата внесения Изменения «___» 090217 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**
Фармакодинамика	**Фармакодинамика**
Механизм действия	*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 часов. Ламивудина-5'-трифосфат в незначительной степени ингибирует РНК- и ДНК-зависимую обратную транскриптазу (ОТ) ВИЧ.	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.
Основной механизм действия ламивудина — блокирование синтеза растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при	Основной механизм действия ламивудина — блокирование синтеза растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при

Старая редакция	Новая редакция
одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).	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.	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.	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	*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 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.	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 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.

Старая редакция	Новая редакция
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. В клинических исследованиях применение 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. У штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов, получавших ламивудин, отмечалось снижение чувствительности к ламивудину *in vitro*. Результаты клинических исследований показали, что комбинированная терапия ламивудином и зидовудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, задерживает появление	Мутация M184V приводит к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). Зидовудин и ставудин сохраняют свою **антиретровирусную** активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину. Абакавир сохраняет **свою** антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину, имеющих **только** M184V мутацию. 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. В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению **концентрации** 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. У штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов, получавших ламивудин, отмечалось снижение чувствительности к ламивудину *in vitro*. Результаты клинических исследований показали, что комбинированная терапия ламивудином и зидовудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную

Старая редакция	Новая редакция
резистентных к зидовудину штаммов ВИЧ. 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). 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. Проводятся исследования по установлению взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ к ламивудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии. **Фармакокинетика** *Всасывание* 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. 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	терапию, задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов ВИЧ. 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). **Данные клинических исследований, полученные с участием детей, принимавших ламивудин с другими антиретровирусными препаратами (абакавир, невирапин/эфавиренз или зидовудин), показали, что профиль резистентности, наблюдающийся у детей, аналогичен таковому у взрослых с точки зрения выявляемых генотипных замен и их относительной частоты встречаемости.** **У детей, принимавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме раствора для приема внутрь, в клинических исследованиях резистентность вируса развивалась чаще, чем у детей, принимавших таблетки.** 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. Проводятся исследования по установлению взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ к ламивудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии.

Старая редакция	Новая редакция
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, поэтому не следует ожидать изменения клинического эффекта. Эти выводы 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. Прием 150 мг ламивудина 2 раза в сутки биоэквивалентен приему 300 мг 1 раз в сутки по значениям AUC_{∞}, C_{max}, t_{max}. У взрослых прием препарата в форме таблеток и в форме раствора для приема внутрь биоэквивалентен по значениям AUC_{∞} и C_{max}. Наблюдались различия во всасывании между взрослыми пациентами и детьми. *Распределение и связывание с белками плазмы крови* При внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет в среднем 1,3 л/кг, а период полувыведения — в среднем 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 спинномозговую жидкость. Через 2–4 часа	**Фармакокинетика** *Всасывание* 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. 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, поэтому не следует ожидать изменения клинического эффекта. Эти выводы 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. Прием 150 мг ламивудина 2 раза в сутки биоэквивалентен приему 300 мг 1 раз в сутки по значениям AUC_{∞}, C_{max}, t_{max}. У взрослых прием препарата в форме таблеток и в форме раствора для приема

Старая редакция	Новая редакция
после перорального приема соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке крови составляло приблизительно 0,12. Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны. *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 незначительно 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 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. Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами очень мала вследствие ограниченного метаболизма, незначительной степени связывания с белками плазмы крови и почти полного выведения почками ламивудина в неизмененном виде. **Особые группы пациентов** *Дети*	внутрь биоэквивалентен по значениям AUC_{∞} и C_{max}. Наблюдались различия во всасывании между взрослыми пациентами и детьми. *Распределение и связывание с белками плазмы крови* При внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет в среднем 1,3 л/кг, а период полувыведения — в среднем 5–7 часов. Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови. **На основании немногочисленных данных** 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 сыворотке крови составляло приблизительно 0,12. Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны. *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 незначительно 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 крови (5–7 часов). Согласно

Старая редакция	Новая редакция
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. 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. У детей при приеме препарата в форме таблеток были получены более высокие значения AUC_{∞} 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. У детей, принимавших ламивудин в форме таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования,	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. Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами очень мала вследствие ограниченного метаболизма, незначительной степени связывания с белками плазмы крови и почти полного выведения почками ламивудина в неизмененном виде. **Особые группы пациентов** *Дети* 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. 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

Старая редакция	Новая редакция
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. *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 крови повышена, так как его выведение из организма замедлено. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата Эпивир® необходимо снижать. *Пациенты с нарушением функции печени* 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. *Беременность* 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.	новорожденных составляет 2 мг/кг 2 раза в сутки. Данные по применению препарата у новорожденных старше 1 недели отсутствуют. **Прием ламивудина у детей в форме таблеток одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме таблеток обеспечивал** более высокие значения AUC_{∞} и C_{max} ламивудина в плазме крови по сравнению **с раствором для приема внутрь, принимаемым одновременно с другими антиретровирусными препаратами 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. У детей, принимавших ламивудин в форме таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция ламивудина в плазме крови была выше, чем у детей, **принимавших** 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 ***(см. раздел «Способ применения и дозы»).*** *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 крови повышена, так как его выведение из организма замедлено. Пациентам с

Старая редакция	Новая редакция
	клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу **ламивудина** необходимо снижать. *Пациенты с нарушением функции печени* 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. *Беременность* Фармакокинетика ламивудина при беременности не отличается от его фармакокинетики у небеременных. **Концентрация ламивудина в сыворотке новорожденных детей на момент рождения была такая же, как в сыворотке крови матери и пуповинной крови, что согласуется с данными о пассивном проникновении ламивудина через плаценту.**
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	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Применение **препарата Эпивир®** в качестве монотерапии не рекомендуется. **Передача ВИЧ-инфекции** **Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключать этот риск полностью нельзя.** Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности. **Оппортунистические инфекции** У пациентов, получающих **препарат Эпивир®** или другие антиретровирусные препараты, могут развиться оппортунистические инфекции или другие

Старая редакция	Новая редакция
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 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,	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 **крови (AUC)** повышена вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому требуется коррекция дозы. **Панкреатит** У пациентов, принимавших **препарат Эпивир®**, 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 и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов **или комбинаций**, включая ламивудин. Подобные явления отмечались главным образом у женщин.

Старая редакция	Новая редакция
симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе) и 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 были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Были зарегистрированы	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 органов дыхания (**одышка и тахипноэ**), неврологические симптомы (включая моторную слабость). Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз. **Лактоацидоз может развиться после нескольких месяцев лечения.** 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). **Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия** Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, **наиболее выраженно это проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина**. Были зафиксированы случаи развития митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов, **преимущественно терапию, включающую зидовудин**.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто **были** транзиторными. Были зарегистрированы **редкие** случаи неврологических расстройств с поздним началом (**повышение** тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные нарушения транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. **Вероятность развития митохондриальной дисфункции следует рассматривать** у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, **с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами**. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. **Синдром восстановления иммунитета** **У** ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом **на момент начала антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций с развитием серьезных клинических состояний или обострением симптомов.** Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная или очаговая

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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. **Заболевания печени** **Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующей инструкцией по применению данных лекарственных препаратов.** Клинические исследования и данные **об опыте** пострегистрационного применения **препарата Эпивир®** свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В (HBV) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема **препарата Эпивир®**, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным поражением печени. После окончания терапии **препаратом Эпивир®** у пациентов с сочетанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом

Старая редакция	Новая редакция
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 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	гепатита В, необходимо следить за биохимическими показателями функции печени и маркерами репликации вируса гепатита В. **У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активный хронический гепатит, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической 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. **Тройная нуклеозидная терапия** Были получены сообщения о высокой частоте случаев вирусологической неудачи и возникновении резистентности на раннем этапе при приеме ламивудина в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и абакавиром, а также с тенофовира дизопроксила фумаратом и диданозином в

Старая редакция	Новая редакция
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 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***	режиме 1 раз в сутки. **Масса тела и обмен веществ** **Масса тела, а также концентрации липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. Были получены данные, подтверждающие в некоторых случаях влияние терапии на концентрацию липидов, для увеличения массы тела такие данные отсутствуют. Следует проводить контроль концентрации липидов и глюкозы крови в соответствии с установленными рекомендациями по терапии ВИЧ. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.** Препарат Эпивир® не следует применять одновременно с препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин. **Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендуется.**

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»

Орлова О.А.