

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фосфаладин, 150 мг + 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ламивудин + фосфазид.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг ламивудина и 400 мг фосфазида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Фосфаладин показан к применению для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Режим дозирования

Взрослые

По 1 таблетке 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Специфические данные по применению препарата Фосфаладин у лиц пожилого возраста отсутствуют, однако при лечении пожилых пациентов следует соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, такие как нарушение функции почек и изменение гематологических показателей.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин требуется коррекция дозы ламивудина, поэтому у этих пациентов рекомендуется применение отдельных препаратов ламивудина и

фосфазида.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При нарушении функции печени может наблюдаться кумуляция фосфазида, вследствие снижения глюкуронизации, что может потребовать коррекции дозы препарата. Данные, полученные при применении ламивудина у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, указывают на то, что нарушение функции печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику ламивудина. Тем не менее, может возникнуть необходимость коррекции дозы фосфазида, поэтому у пациентов с нарушением функции печени рекомендуется применение отдельных препаратов ламивудина и фосфазида. Лечащим врачам следует обратиться к общим характеристикам данных лекарственных препаратов.

Дети

Данные по применению препарата у детей отсутствуют, поэтому применение препарата у детей до 18 лет противопоказано.

Способ применения

Препарат принимают внутрь перед едой или независимо от приема пищи.

Для обеспечения точности дозирования препаратов таблетки рекомендуется проглатывать целиком.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к ламивудину, фосфазиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет;
- препарат с фиксированной комбинацией доз Фосфаладин не должен применяться в нижеизложенных ситуациях, так как в этих случаях необходима коррекция дозы. В случае необходимости снижения дозы или отмены одного из компонентов препарата Фосфаладин (ламивудина или фосфазида) для пациентов доступны отдельные препараты ламивудина и фосфазида (см. раздел 4.2):
 - нарушение функции почек при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин;
 - нарушение функции печени.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- При выраженной тошноте, рвоте,
- При анемии (концентрация гемоглобина ниже 50 г/л),
- При повышении активности трансаминаз (более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы),
- При гиперкреатининемии,
- При нейтропении (ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$),
- При тромбоцитопении (менее $25 \times 10^9/\text{л}$),
- При пожилом возрасте.

Особые указания

При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется применять отдельные препараты фосфазида и ламивудина. Врачам следует руководствоваться информацией по применению этих препаратов.

Следует избегать одновременного применения ставудина, зидовудина и фосфазида.

Препарат Фосфаладин не следует применять одновременно с лекарственными препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин.

Одновременный прием ламивудина и кладрибина не рекомендуется.

Пациенты должны быть предупреждены о возможных последствиях, связанных с совместным применением других препаратов без назначения врача.

Передача ВИЧ-инфекции

Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, такими как Фосфаладин, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови, поэтому пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Необходимо предупредить пациентов о возможном взаимодействии препарата Фосфаладин с другими препаратами при их сопутствующем приеме.

Оппортунистические инфекции

Несмотря на прием препарата Фосфаладин или любого другого антиретровирусного препарата, у пациентов могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции (пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями).

Оценивая переносимость препарата, следует учитывать, что указанные побочные действия и другие симптомы и синдромы могут быть проявлениями не только терапии, но и самой ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний.

Нерегулярность приема препарата пациентом (нарушение схемы лечения) может привести к развитию резистентности (устойчивости) ретровируса к нему, что повлечет за собой снижение эффективности проводимой терапии и необходимости замены препарата.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому таким пациентам требуется коррекция дозы. Пациенты должны тщательно наблюдаться на предмет развития нежелательных реакций со стороны почек.

В этом случае рекомендуется прием отдельных препаратов ламивудина и фосфазида (см. разделы 4.2 и 4.3).

Панкреатит

У некоторых пациентов, принимавших ламивудин, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение действием антиретровирусной терапии лекарственного препарата или является следствием основного заболевания – ВИЧ-инфекции. Лечение препаратом Фосфаладин 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 в комбинации, включая ламивудин. Подобные явления отмечались главным образом у женщин.

Клинические симптомы, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, включают общую слабость, анорексию, стремительную необъяснимую потерю массы тела, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе) и органов дыхания (одышка и тахипноэ), неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Лактоацидоз характеризуется высокой смертностью и может развиваться на фоне панкреатита, печеночно недостаточности или почечной недостаточности.

Лечение препаратом Фосфаладин аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз.

Лактоацидоз обычно развивается 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).

Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С, получающие лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять собой группу особого риска.

Пациенты группы особого риска должны находиться под тщательным наблюдением.

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Зарегистрированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подверженных воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения; главным образом эти случаи были связаны со схемами лечения, содержащими зидовудин. 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.

Представленные 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 оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит,

генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (также известна как пневмоцистная пневмония). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иногда имело атипичное течение.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

В случае, если ламивудин применяется одновременно для лечения ВИЧ-инфекции и инфекции вирусом гепатита В (HBV), дополнительная информация относительно использования ламивудина для лечения инфекции гепатита В доступна в инструкции по медицинскому применению для препаратов ламивудина в дозировке 100 мг.

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально летальных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению данных лекарственных препаратов.

Результаты клинических исследований и данные пострегистрационного наблюдения указывают на то, что у некоторых пациентов с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В (HBV) при отмене ламивудина могут возникать клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита, которые могут иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. В случае отмены препарата у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует рассмотреть возможность периодического контроля функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В.

У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, 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.

Эффективность и безопасность препарата Фосфаладин не были установлены у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания считается многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную 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 режиме один раз в сутки.

Масса тела и обмен веществ

Масса тела, а также концентрация 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, в отношении увеличения массы тела такие данные отсутствуют. Следует проводить контроль концентрации липидов и глюкозы крови в соответствии с установленными рекомендациями по терапии ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (3 мг) натрия в одной таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку препарат содержит ламивудин и фосфазид, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из его компонентов. В ходе клинических исследований не были выявлены клинически значимые взаимодействия между ламивудином и фосфазидом.

Препарат Фосфаладин не следует принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин и фосфазид.

Исследования лекарственных взаимодействий ламивудина были проведены только с участием взрослых пациентов. Метаболическое взаимодействие ламивудина с другими препаратами маловероятно в связи с его незначительным метаболизмом, ограниченным связыванием с белками плазмы крови и практически полным выведением через почки в неизменном виде.

Фосфазид тоже в небольшой степени связывается с белками плазмы, но элиминируется преимущественно посредством печеночного метаболизма до неактивного глюкуронида. Препараты с преимущественным печеночным метаболизмом, особенно посредством глюкуронизации, потенциально могут угнетать метаболизм фосфазид.

Взаимодействие с участием ламивудина

Одновременное применение комбинации триметоприм + сульфаметоксазол в дозе 160 мг + 800 мг (ко-тримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40 %, что обусловлено наличием триметоприма; наличие сульфаметоксазола не оказывает влияния. Однако, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не оказывает влияния на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. В случае, когда одновременное применение ко-тримоксазола является оправданным, пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Следует избегать совместного применения ламивудина с высокими дозами ко-тримоксазола для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, и токсоплазмоза.

Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с другими одновременно применяемыми лекарственными препаратами, в особенности теми, у которых основным механизмом выведения является активная канальцевая секреция через систему транспорта органических катионов (например, триметоприм). Другие действующие вещества (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. Аналоги нуклеозидов (например, диданозин, зидовудин) не выводятся посредством данного механизма, и их взаимодействие с ламивудином маловероятно.

При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдается умеренное (на 28 %)

увеличение $C_{\max}$ зидовудина в плазме крови, при этом общая экспозиция (AUC) существенно не изменяется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Препарат Фосфаладин не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин, в связи со сходством ламивудина с данными препаратами.

In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином. Поэтому одновременное применение препарата Фосфаладин и кладрибина не рекомендовано.

Цитохром CYP3A не вовлечен в метаболизм ламивудина, поэтому взаимодействие с лекарственными препаратами, которые метаболизируются этой системой (например, с ингибиторами протеазы), маловероятно.

Взаимодействие с участием фосфазида

Препарат может применяться в сочетании с другими антиретровирусными препаратами в комбинированных схемах лечения, однако совместное применение препарата с зидовудином, ставудином приводит к взаимному понижению активности в отношении ВИЧ.

Совместное применение с ламивудином, α -интерфероном, диданозином, фоскарнетом натрия приводит к взаимному повышению активности в отношении ВИЧ.

Совместное применение с доксорубицином, α -интерфероном, амфотерицином-В, котримоксазолом, винбластином, винкристином, ганцикловиром, дапсоном, сульфадиазином и другими сульфаниламидами может приводить к взаимному усилению миелотоксичности, поэтому требуется дополнительный контроль за концентрацией гемоглобина и гранулоцитов

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о безопасности применения ламивудина во время беременности в настоящее время недостаточно. Исследования показали, что ламивудин проникает через плаценту. Показано, что лечение фосфазидом беременных женщин снижает частоту передачи ВИЧ от матери к плоду.

Следовательно, Фосфаладин можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

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.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось специального изучения влияния ламивудина и фосфазида на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Фармакологические свойства этих препаратов свидетельствуют о низкой вероятности такого влияния. Следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов ламивудина и фосфазида.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции были описаны в процессе лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией ламивудином и фосфазидом в виде монотерапии или в комбинации.

Для многих нежелательных реакций остается неясным, связано ли их появление с применением ламивудина, фосфазида или иных лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же они являются результатом основного заболевания. Поскольку в состав препарата Фосфаладин входят ламивудин и фосфазид, можно ожидать появления описанных ниже нежелательных реакций указанного типа и тяжести, ассоциированных с каждым из этих компонентов.

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, в том числе с летальным исходом, обычно сопровождающегося тяжелой гепатомегалией со стеатозом, в ходе терапии аналогами нуклеозидов.

Во время проведения антиретровирусной терапии может отмечаться увеличение массы тела, а также повышение концентрации глюкозы и липидов в крови.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции либо при длительной комбинированной АРТ. Частота возникновения данного явления неизвестна.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, оцененные как связанные или возможно связанные с терапией фосфазидом и ламивудином, перечислены ниже в соответствии с системно-органными классами и частотой встречаемости.

Частота определяется следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица №1. Нежелательные реакции, зарегистрированные при приеме ламивудина и фосфазида

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Ламивудин	Фосфазид
Нарушения со стороны крови и лимфатической	анемия (иногда в тяжелой форме)	нечасто	нечасто
	нейтропения	нечасто	—

системы	гранулоцитопения	—	редко
	лейкопения	—	—
	тромбоцитопения	нечасто	—
	истинная эритроцитарная аплазия	очень редко	—
Нарушения метаболизма и питания	гиперлактатемия	часто	—
	лактоацидоз	очень редко	—
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	часто	нечасто
	бессонница	часто	—
	периферическая нейропатия	очень редко	—
	парестезии	очень редко	—
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель	часто	—
	назальные симптомы	часто	—
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея	часто	часто
	тошнота	часто	часто
	тяжесть в эпигастрии	—	часто
	боль в животе	часто	—
	спазмы в животе	часто	—
	рвота	часто	—
	панкреатит	редко	—
	повышение активности сывороточной амилазы	редко	—
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	транзиторное повышение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ))	нечасто	—
	гепатит	редко	—
Нарушения со стороны	кожная сыпь	часто	—

кожи и подкожных тканей	зуд	—	—
	алопеция	часто	—
	ангионевротический отек	редко	—
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	артралгия	часто	—
	мышечные нарушения	часто	—
	рабдомиолиз	редко	—
Общие нарушения и реакции в месте введения	чувство усталости	часто	—
	недомогание	часто	—
	лихорадка	часто	—

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

Сведений о случаях передозировки препарата нет. Каких-либо специфических симптомов не выявлено при острой передозировке ламивудином или фосфазидом, кроме тех, которые перечислены в разделе 4.8.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится из организма с помощью диализа, возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

В случае интоксикации фосфазидом гемодиализ и перитонеальный диализ существенно усиливают выведение глюкуронового метаболита фосфазида.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации.

Код АТХ: J05AR.

Механизм действия

Действующие вещества – ламивудин и фосфазид являются высокоэффективными избирательными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Фосфазид является модифицированным аналогом природного нуклеозида тимидина. Ламивудин является синергистом фосфазид в отношении угнетения репликации ВИЧ.

Ламивудин и фосфазид, проникнув в инфицированную клетку, последовательно метаболизируются внутриклеточными киназами до 5'-трифосфатов (ТФ) – азидотимидина-ТФ и ламивудина-ТФ, которые являются субстратами для обратной транскриптазы ВИЧ и конкурентными ингибиторами этого фермента. Противовирусная активность препаратов обусловлена преимущественно включением их монофосфатной формы в цепь вирусной ДНК, в результате чего происходит разрыв цепи и остановка воспроизведения вирусных частиц. Азидотимидина-ТФ и ламивудина-ТФ обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам человеческих клеток.

Не наблюдалось антагонистических эффектов в условиях *in vitro* при применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, зальцитабин и зидовудин).

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 клеток-предшественников костного мозга. Таким образом, ламивудин обладает высоким терапевтическим индексом *in vitro*.

Резистентность

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией M184V в кодоне, расположенном близко к активному центру вирусной обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ. Данный вариант мутации наблюдается как в условиях *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, у которых проводилась антиретровирусная терапия, включающая ламивудин. При мутации M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации *in vitro*.

Мутация M184V в кодоне обратной транскриптазы приводит к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только в отношении антиретровирусных препаратов из класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ).

Резистентность к аналогам тимидина (таким как фосфазид) хорошо охарактеризована и происходит за счет постепенного накопления специфических мутаций в 6 кодонах (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинированных мутаций в кодонах 41 и 215 или накопление по крайней мере, четырех из шести мутаций. Данные мутации сами по себе не являются причиной высокой перекрестной резистентности к другим нуклеозидам, что позволяет впоследствии применять другие зарегистрированные ингибиторы обратной транскриптазы.

Существует две модели мутаций множественной лекарственной резистентности, первая из которых характеризуется мутациями обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 62, 75, 77, 116 и 151, а вторая обычно включает мутацию T69S в сочетании со вставкой 6 пар нуклеотидов в

том же положении. Указанные модели приводят к развитию фенотипической резистентности к НИОТ. Любая из этих двух моделей мутаций множественной резистентности к нуклеозидам существенно ограничивает варианты будущей терапии.

В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и фосфазида приводило к снижению ВИЧ-1 нагрузки и увеличению содержания CD4+ клеток.

Показано, что комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ламивудин, эффективна в отношении штаммов ВИЧ с мутациями M184V, а также у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фосфазад и ламивудин хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. У взрослых биодоступность ламивудина после приема внутрь составляет 80 – 85 %, фосфазида – 20%, а относительная биодоступность фосфазида (относительно зидовудина) – 83,7 %.

После приема внутрь препарата максимальные концентрации фосфазида и ламивудина в плазме крови (C_{max}) отмечаются через 4-5 ч и 0,25-2 ч и составляют 19-22 мкг/мл и 1,3-1,8 мкг/мл соответственно.

Распределение

Фосфазад проникает через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости в концентрации, составляющей 15-64 % исходной дозы. Активное вещество хорошо проникает через плаценту, вследствие чего концентрация его в крови пуповины сопоставима с таковой в крови матери.

Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови (менее 36 % сывороточного альбумина *in vitro*). Установлено, что ламивудин проникает в ЦНС и спинномозговую жидкость.

Биотрансформация

Метаболизм фосфазида происходит в печени с образованием 5'-глюкуронида. 5'-глюкуронид является основным метаболитом в плазме и моче.

Метаболические взаимодействия ламивудина маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (от 5 до 10%) и слабой связи с белками плазмы крови.

Элиминация

Метаболит фосфазида (5'-глюкуронид) выводится из организма почками с мочой.

Период полувыведения фосфазида из организма составляет 3-4 ч.

Период полувыведения ламивудина составляет 5-7 ч. Ламивудин выводится из организма преимущественно почками, а также посредством метаболизма в печени. Системный клиренс ламивудина в среднем составляет 0,32 л/кг/ч. Активная форма (ламивудина трифосфат) имеет более длительный период полувыведения из клеток (16-19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы крови (5-7 часов).

«Особые группы пациентов»

Лица пожилого возраста

Данные по фармакокинетики ламивудина и фосфазида у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Почечная недостаточность

Вследствие сниженного почечного клиренса выведение ламивудина нарушается при почечной недостаточности. Снижение дозы ламивудина рекомендовано у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

Печеночная недостаточность

Снижение глюкуронирования у пациентов с нарушением функции печени вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию фосфазида. Коррекция доз требуется у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая силицированная HD 90

Натрия стеарилфумарат

Кальция стеарат

Оболочка таблетки:

Пленочное покрытие:

Гипромеллоза

Титана диоксид

Железа оксид желтый

Тальк

Гипролоза

Макроголь-3350

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке картонной).

6.5 Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер) из пленки полимерной комбинированной ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. 6 блистеров с инструкцией по применению в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АЗТ ФармРесурс»

Адрес: 123458, г. Москва, ул. Твардовского, д. 8, помещ. III, ком. 27

телефон/факс: +7 (495) 230-22-42

Электронная почта: info@azt.group

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЗТ ФармРесурс»

Адрес: 123458, г. Москва, ул. Твардовского, д. 8, помещ. III, ком. 27, «Технопарк «Строгино»
для ООО «АЗТ ФармРесурс»,

Телефон: +7 (495) 230-22-42

Электронная почта: info@azt.group

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Фосфаладин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.