

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛАМИВУДИН, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ламивудин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг ламивудина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые.

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ЛАМИВУДИН показан для лечения хронического гепатита В у взрослых с:

- компенсированным заболеванием печени с признаками активной репликации вируса, постоянным повышением активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гистологическими признаками активного воспалительного процесса в печени и/или фиброза. Возможность начала лечения ламивудином следует рассматривать только в случае, если применение альтернативного противовирусного средства с более высоким генетическим барьером недоступно или противопоказано;
- декомпенсированным заболеванием печени в комбинации со вторым препаратом, не обладающим перекрестной резистентностью к ламивудину.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Во время лечения препаратом ЛАМИВУДИН врач должен контролировать соблюдение пациентом режима дозирования и схемы терапии.

Препарат ЛАМИВУДИН следует принимать в соответствии с имеющимися официальными рекомендациями.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата ЛАМИВУДИН составляет 100 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени следует всегда применять ЛАМИВУДИН в комбинации со вторым препаратом, не обладающим перекрестной резистентностью к ламивудину, для снижения риска резистентности и достижения быстрого подавления вируса.

Продолжительность терапии

Оптимальная продолжительность лечения не установлена.

- У пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В (ХГВ) без цирроза печени лечение следует проводить в течение по крайней мере 6–12 месяцев после подтверждения сероконверсии HBeAg (исчезновение ДНК HBeAg и HBV с выявлением HBeAb) для ограничения риска рецидива виремии или до сероконверсии HBsAg или снижения эффективности. Необходимо регулярно контролировать сывороточную активность АЛТ и ДНК вируса гепатита В (ВГВ) после прекращения лечения для выявления позднего рецидива виремии.
- У пациентов с HBeAg-отрицательным ХГВ (мутация в предъядерном участке) без цирроза печени лечение следует проводить, по крайней мере, до сероконверсии HBs или признаков снижения эффективности. При продолжительном лечении рекомендуется проводить регулярную оценку для подтверждения целесообразности продолжения выбранного лечения для пациента.
- У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени или циррозом печени и у пациентов с трансплантатом печени не рекомендуется прекращать лечение. В случае прекращения приема препарата ЛАМИВУДИН необходимо проводить периодическое наблюдение пациентов на предмет признаков рецидива гепатита.

Клиническая резистентность

У пациентов с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным ХГВ развитие YMDD (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) мутантного варианта ВГВ может привести к снижению терапевтического ответа на препарат ЛАМИВУДИН, о чем свидетельствует повышение ДНК ВГВ и активности АЛТ по сравнению с показателями до начала лечения. Для того, чтобы снизить риск возникновения резистентности у пациентов, получающих монотерапию препаратом ЛАМИВУДИН, следует рассмотреть вопрос об изменении терапии в случае, если содержание ДНК ВГВ в сыворотке крови сохраняется на определяемом уровне в течение 24 недель лечения или более. У пациентов с YMDD мутантным вариантом ВГВ следует рассмотреть возможность добавления альтернативного

препарата без перекрестной резистентности к ламивудину. Для лечения пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, получающих в настоящее время или планирующих начать лечение препаратом ЛАМИВУДИН или комбинацией ламивудина и зидовудина, следует поддерживать дозу ламивудина, назначенную для лечения ВИЧ-инфекции (как правило, 150 мг два раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста обычное возрастное снижение функции почек не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию ламивудина, за исключением пациентов с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат в данной лекарственной форме противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные, полученные у пациентов с нарушением функции печени, в том числе у пациентов с терминальной печеночной недостаточностью, ожидающих пересадку печени, показывают, что фармакокинетика ламивудина при нарушении функции печени существенно не изменяется. Основываясь на этих данных, при печеночной недостаточности, если она не сопровождается почечной недостаточностью, не требуется коррекции дозы препарата ЛАМИВУДИН.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ЛАМИВУДИН у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлены.

Способ применения

Препарат ЛАМИВУДИН следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ламивудину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Пациенты с нарушением функции почек, с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В начале и по мере продолжения лечения препаратом ЛАМИВУДИН состояние пациента

должен регулярно контролировать врач, имеющий опыт лечения хронического гепатита В.

У пациентов с нарушением функции почек от средней до тяжелой степени сывороточная концентрация ламивудина (AUC) повышается по причине сниженного почечного клиренса, поэтому при лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин не следует применять препарат ЛАМИВУДИН.

Обострение гепатита В

Обострения на фоне терапии

Спонтанные обострения хронического гепатита В являются относительно частыми и характеризуются транзиторным увеличением активности АЛТ в сыворотке крови. После начала противовирусной терапии у некоторых пациентов может увеличиться активность АЛТ в сыворотке крови при снижении концентрации ДНК ВГВ в сыворотке крови. У пациентов с компенсированным заболеванием печени такое увеличение активности АЛТ в сыворотке крови обычно не сопровождается увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови или признаками печеночной недостаточности.

При проведении длительной терапии были выявлены вирусные субпопуляции ВГВ с пониженной чувствительностью к ламивудину (ВГВ с мутацией YMDD). У некоторых пациентов появление ВГВ с мутацией YMDD может привести к обострению гепатита, преимущественно определяемому по повышению активности АЛТ в сыворотке крови и повторному появлению ДНК ВГВ. У пациентов с мутацией YMDD ВГВ следует рассмотреть возможность перехода на или добавления альтернативного препарата при отсутствии перекрестной резистентности к ламивудину на основании терапевтических руководств.

Обострения после прекращения терапии

Обострение хронического гепатита, обычно определяемое по повышению активности АЛТ в сыворотке крови и повторному появлению ДНК ВГВ, было отмечено у пациентов, прекративших терапию гепатита В. В контролируемых исследованиях фазы III с периодом наблюдения без активной терапии частота повышения активности АЛТ после прекращения терапии (более чем в 3 раза от исходного значения) была выше у получавших ламивудин пациентов (21 %) по сравнению с получавшими плацебо пациентами (8 %). Однако доля пациентов с повышением активности АЛТ после прекращения терапии в сочетании с повышением концентрации билирубина была низкой и одинаковой в обеих группах лечения. У получавших ламивудин пациентов большинство случаев повышения активности АЛТ после прекращения терапии произошло в период между 8 и 12 недель после

прекращения терапии. Большинство явлений разрешилось, однако было отмечено несколько случаев со смертельным исходом. При прекращении терапии препаратом ЛАМИВУДИН следует проводить периодический мониторинг пациентов с оценкой клинических признаков и функциональных проб печени (активность АЛТ и концентрация билирубина в сыворотке крови) в течение как минимум четырех месяцев и далее по клиническим показаниям.

Обострения у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

У пациентов после трансплантации и пациентов с декомпенсированным циррозом печени повышен риск активной репликации вируса. В связи с минимальной функцией печени у этих пациентов повторная активация гепатита при прекращении терапии препаратом ЛАМИВУДИН или потере эффективности во время терапии может привести к тяжелой декомпенсации или даже декомпенсации с летальным исходом. У этих пациентов следует проводить мониторинг в отношении клинических, вирусологических и серологических параметров, связанных с гепатитом В, функции печени и почек и противовирусного ответа во время терапии (как минимум каждый месяц) и, в случае прекращения терапии по какой-либо причине, в течение как минимум 6 месяцев после прекращения терапии.

Контролируемые лабораторные параметры должны включать (как минимум) активность АЛТ в сыворотке крови, концентрации билирубина, альбумина, азот мочевины крови, креатинин и вирусологический статус: ВГВ антигены/антитела и концентрация ДНК ВГВ в сыворотке крови при возможности. У пациентов с признаками недостаточности печени во время или после проведения терапии мониторинг следует проводить чаще, в зависимости от ситуации. Данных о положительном эффекте повторного проведения терапии ламивудином у пациентов с признаками рецидивирующего гепатита после проведения терапии недостаточно.

Хронический гепатит D (хронический гепатит В с дельта агентом) или гепатит С

Эффективность препарата ЛАМИВУДИН у пациентов с сопутствующей инфекцией хронического гепатита В с дельта агентом или гепатита С не установлена. Рекомендуется с осторожностью применять препарат ЛАМИВУДИН у таких пациентов.

Иммуносупрессивная терапия

Данные по применению ламивудина у HBeAg-отрицательных (мутация в прекоревой зоне) пациентов и пациентов, получающих сопутствующую иммуносупрессивную терапию, в том числе химиотерапию по поводу рака, ограничены. Препарат ЛАМИВУДИН у этих пациентов следует применять с осторожностью.

Мониторинг

Во время терапии препаратом ЛАМИВУДИН следует проводить регулярный мониторинг состояния пациентов. Активность АЛТ и концентрацию ДНК ВГВ в сыворотке крови следует контролировать с 3-месячными интервалами, а концентрацию HBeAg у HBeAg-положительных пациентов следует оценивать каждые 6 месяцев.

Сопутствующая инфекция ВИЧ

При лечении пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, которые в настоящее время получают или планируют получать терапию ламивудином или комбинацией ламивудин-зидовудин, лечение следует проводить в дозе, рекомендуемой при ВИЧ-инфекции (обычно 150 мг два раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами). У пациентов с сопутствующей инфекцией ВИЧ без необходимости проведения антиретровирусной терапии существует риск мутации ВИЧ при применении только препарата ЛАМИВУДИН для лечения хронического гепатита В.

Передача гепатита В

Данные о передаче вируса гепатита В от матери плоду у беременных женщин, получающих терапию ламивудином, ограничены. Следует соблюдать стандартные рекомендованные процедуры по иммунизации детей грудного возраста для профилактики гепатита В.

Пациентов следует проинформировать о том, что необходимо продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности, поскольку не было доказано уменьшение риска передачи вируса гепатита В другим лицам при проведении терапии ламивудином.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Препарат ЛАМИВУДИН не следует принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, или с лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин. Препарат ЛАМИВУДИН не рекомендуется применять в комбинации с кладрибином.

Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией печени

Сообщалось о случаях появления лактоацидоза (при отсутствии гипоксемии), иногда со смертельным исходом, обычно с сопутствующей тяжелой гепатомегалией и жировой дистрофией печени, при применении нуклеозидных аналогов. Поскольку ламивудин является нуклеозидным аналогом, этот риск нельзя исключать. Лечение нуклеозидными аналогами следует прекратить при стремительном повышении активности aminotransферазы, прогрессирующей гепатомегалии или появлении метаболического ацидоза/лактоацидоза по неизвестной причине. Умеренные симптомы нарушения пищеварения, такие как тошнота, рвота и боль в животе, могут быть признаками развития лактоацидоза. Тяжелым случаям, иногда со смертельным исходом, сопутствовали

панкреатит, печеночная недостаточность/жировая дистрофия печени, почечная недостаточность и повышенная концентрация лактата в сыворотке крови. Нуклеозидные аналоги следует с осторожностью назначать всем пациентам (в особенности женщинам с избыточной массой тела) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболеваний печени и жировой дистрофии печени (включая применение некоторых лекарственных средств и употребление алкоголя). Пациенты с сопутствующей инфекцией гепатита С, принимающие интерферон-альфа и рибавирин, могут подвергаться особому риску. Следует особенно внимательно наблюдать за состоянием здоровья таких пациентов.

Митохондриальная дисфункция

In vitro и *in vivo* доказано, что нуклеозидные и нуклеотидные аналоги вызывают митохондриальные повреждения различной степени тяжести. Сообщалось о случаях митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию нуклеозидных аналогов внутриутробно и/или после рождения. Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения со стороны обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Есть сообщения о поздних проявлениях некоторых неврологических нарушений (гипертонус, судороги, неадекватное поведение). Неврологические нарушения могут быть как транзиторными, так и постоянными. Следует проводить последующее клиническое и лабораторное наблюдение за состоянием здоровья всех детей, внутриутробно подвергнутых воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, а также, в случае проявления характерных признаков или симптомов, проводить полное обследование на предмет возможной митохондриальной дисфункции.

Дети

Отсутствуют систематизированные данные о применении препарата ЛАМИВУДИН у детей до 18 лет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Исследования межлекарственных взаимодействий выполнялись только у взрослых пациентов. Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма ламивудина, незначительной степени связывания с белками плазмы крови и выведения препарата преимущественно почками в неизмененном виде. Большая часть ламивудина выводится путем активной секреции (система транспорта органических катионов). Следует учитывать возможность взаимодействия с другими одновременно применяемыми препаратами, в особенности с теми, основным механизмом выведения которых является активная почечная

секреция с помощью системы транспорта органических катионов, например, с триметопримом. Другие препараты (в частности, ранитидин и циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином.

Препараты, которые выводятся преимущественно посредством активного транспорта органических анионов или путем клубочковой фильтрации, по всей видимости, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином.

Лекарственные взаимодействия, связанные с ламивудином

Триметоприм+сульфаметоксазол

Одновременное применение триметоприма+сульфаметоксазола в дозе 160 мг+800 мг приводит к увеличению экспозиции ламивудина примерно на 40 %. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола. Однако при отсутствии почечной недостаточности отсутствует необходимость снижения дозы ламивудина.

Зидовудин

При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдалось умеренное (на 28 %) увеличение C_{max} зидовудина, однако общая экспозиция (AUC) существенно не изменялась. Зидовудин не влиял на фармакокинетику ламивудина.

Интерферон-альфа

Не наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие ламивудина с интерфероном-альфа при одновременном применении этих препаратов. У пациентов, одновременно получавших ламивудин и иммунодепрессанты (например, циклоспорин А), клинически значимые неблагоприятные взаимодействия не отмечались, однако специальные исследования по оценке взаимодействий не проводились.

Эмтрицитабин

При одновременном применении ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Поэтому эмтрицитабин не должен применяться одновременно с ламивудином. Кроме того, препарат ЛАМИВУДИН не должен одновременно применяться с другими препаратами, содержащими ламивудин.

Кладрибин

In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина при одновременном применении в клинических условиях. Некоторые клинические данные подтверждают возможность взаимодействия ламивудина и кладрибина. Поэтому одновременно применять ламивудин и кладрибин не рекомендуется.

Сорбитол

Одновременное применение раствора сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) с однократной дозой 300 мг (суточная доза для взрослых пациентов с ВИЧ) ламивудина в виде раствора для приема внутрь приводило к дозозависимому снижению экспозиции ламивудина (AUC_{∞}) на 14 %, 32 % и 36 % и C_{max} ламивудина на 28 %, 52 % и 55 % у взрослых соответственно. По возможности следует избегать применения ламивудина с сорбитолсодержащими препаратами или рассмотреть необходимость более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ, если невозможно избежать длительного одновременного применения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Результаты исследований применения ламивудина на животных показали увеличение количества ранних эмбриональных потерь у кроликов в отличие от крыс. Также было установлено, что при применении у человека ламивудин проникает через плаценту.

Доступные данные Регистра применения антиретровирусных препаратов в период беременности, сообщающие более чем о 1000 исходов беременностей, в течение которых женщины принимали ламивудин в первом триместре, и более чем о 1000 исходов беременностей, в течение которых женщины принимали ламивудин во втором и третьем триместрах, показывают отсутствие мальформативного и фетального/неонатального влияния. Менее 1 % этих женщин получали лечение ламивудином по поводу ВГВ, тогда как большинство получали лечение по поводу ВИЧ в более высоких дозах и с другими сопутствующими препаратами для лечения ВИЧ. Препарат ЛАМИВУДИН может применяться во время беременности в случае клинической необходимости.

Если беременность наступила во время лечения ламивудином, то следует иметь в виду, что после отмены препарата может развиваться обострение гепатита В.

Лактация

На основании данных, полученных более чем от 200 пар «мать-ребенок», получавших лечение по поводу ВИЧ-инфекции, сывороточная концентрация ламивудина у детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых получали лечение по поводу ВИЧ-инфекции, очень низкая (менее 4 % от сывороточной концентрации ламивудина у матери) и постепенно снижается до не поддающегося обнаружению уровня по достижении ребенком возраста 24 недель. Общее количество ламивудина, которое получает ребенок с грудным молоком, очень мало и, таким образом, может привести к экспозиции, не оказывающей оптимального противовирусного эффекта. Наличие гепатита В у матери не является противопоказанием к грудному вскармливанию ребенка, если у новорожденного

проводится адекватная профилактика гепатита В при рождении. Кроме того, нет никаких доказательств того, что низкая концентрация ламивудина в грудном молоке человека приводит к развитию побочных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании. Таким образом, возможность грудного вскармливания можно рассматривать у кормящих матерей, получающих препарат ЛАМИВУДИН для лечения ВГВ, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины. В тех случаях, когда передача ВГВ от матери ребенку произошла, несмотря на адекватную профилактику, следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания для снижения риска возникновения мутаций резистентности к ламивудину у новорожденного.

Митохондриальная дисфункция

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов вызывают повреждение митохондрий различной степени. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения.

Фертильность

В исследованиях репродуктивной функции у животных не было выявлено влияния ламивудина на фертильность самцов или самок.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентов следует проинформировать о случаях недомогания и утомляемости во время лечения ламивудином. Необходимо учитывать клинический статус пациента и профиль нежелательных реакций ламивудина при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частота встречаемости нежелательных реакций и отклонений лабораторных показателей от нормы (за исключением повышения активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК)), была сходна между пациентами, получавшими плацебо и ламивудин. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были недомогание и утомляемость, инфекции дыхательных путей, дискомфорт в горле и в области миндалин, головная боль, дискомфорт и боль в области живота, тошнота, рвота и диарея.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, классифицированные как связанные или возможно связанные с терапией ламивудином, перечислены ниже в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Категории частоты встречаемости нежелательных реакций основываются преимущественно на данных клинических исследований, включавших в общей сложности 1171 пациента с хроническим гепатитом В, которые получали лечение ламивудином в дозе 100 мг.

Очень часто	Часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
				тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		ангионевротический отек		
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
			лактоацидоз	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
повышение активности АЛТ ¹				
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	сыпь			
	зуд			
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
	повышение активности КФК			
	мышечные нарушения, включая миалгию и спазмы			рабдомиолиз

¹ Были зарегистрированы случаи обострения гепатита, выявленные преимущественно по повышению активности АЛТ в сыворотки крови, во время и после прекращения лечения

ламивудином. Большинство явлений разрешалось без лечения, однако в очень редких случаях наблюдались явления с летальным исходом.

Описание отдельных нежелательных реакций

Другие особые группы пациентов

У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечались случаи развития панкреатита и периферической нейропатии (или парестезии). У пациентов с хроническим гепатитом В различий по частоте встречаемости этих явлений между пациентами, получающими плацебо и получавшими ламивудин, не отмечено.

Дети

На основании ограниченных данных исследований с участием детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет не было выявлено новых проблем безопасности по сравнению со взрослыми.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 (499) 578-02-63

Многоканальный телефон: +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Специфических признаков и симптомов передозировки, кроме реакций, перечисленных в разделе 4.8., в случае острой передозировки ламивудином выявлено не было.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится с помощью

диализа, для лечения передозировки ламивудином возможно проведение непрерывного гемодиализа, однако специальные исследования не проводились.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AF05

Механизм действия

Ламивудин является противовирусным лекарственным средством, обладающим высокой активностью в отношении вируса гепатита В (ВГВ), доказанной на протестированных клеточных линиях и при экспериментальном заражении животных. Как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках ламивудин метаболизируется до ламивудина трифосфата, который является активной формой исходного соединения. *In vitro* внутриклеточный период полувыведения ламивудина трифосфата в гепатоцитах составляет 17–19 часов. Ламивудина трифосфат является субстратом для ДНК-полимеразы ВГВ. Включение ламивудина трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК.

Фармакодинамические эффекты

Ламивудина трифосфат не оказывает влияния на нормальный клеточный метаболизм дезоксирибонуклеотидов. Ламивудина трифосфат также является слабым ингибитором α - и β -ДНК-полимераз млекопитающих. Кроме того, ламивудина трифосфат не оказывает существенного влияния на содержание ДНК в клетках млекопитающих. В исследованиях по определению возможного влияния на структуру митохондрий, а также на содержание и функцию ДНК у ламивудина не были выявлены значимые токсические эффекты. Ламивудин обладает очень слабой способностью снижать содержание митохондриальной ДНК, на временной основе включается в ее цепочку и не ингибирует γ -полимеразу митохондриальной ДНК.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80–85 %. При приеме

внутри среднее время ($T_{\max}$) достижения максимальной концентрации в сыворотке крови ($C_{\max}$) составляет приблизительно 1 час. При назначении препарата в терапевтических дозах, то есть 100 мг 1 раз в сутки, $C_{\max}$ составляет приблизительно 1,1–1,5 мкг/мл, остаточный уровень концентрации составил 0,015–0,20 мкг/мл.

Прием ламивудина вместе с пищей удлиняет $T_{\max}$ и снижает $C_{\max}$ (до 47 %), при этом прием пищи не влияет на общую степень всасывания ламивудина, рассчитанную на основании значения AUC (фармакокинетическая кривая «концентрация-время»). Таким образом, ламивудин можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

При внутривенном введении объем распределения ламивудина составляет в среднем 1,3 л/кг. В терапевтическом диапазоне доз ламивудин характеризуется линейной фармакокинетикой и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови.

Ограниченные данные свидетельствуют, что ламивудин проникает в центральную нервную систему и достигает спинномозговой жидкости. Через 2–4 часа после приема внутри среднее соотношение концентрации ламивудина в ликворе и сыворотке составляет приблизительно 0,12.

Биотрансформация

Большая часть ламивудина выводится в неизменном виде почками. Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма препарата в печени (5–10 %) и незначительной степени связывания с белками плазмы крови.

Влияние других веществ на фармакокинетику ламивудина

In vitro ламивудин является субстратом белков семейства MATE, обеспечивающих множественную лекарственную устойчивость и выведение токсинов (MATE1, MATE2-K), и OCT2. Показано, что триметоприм (ингибитор данных переносчиков лекарственных средств) при одновременном применении с сульфаметоксазолом повышает концентрацию ламивудина в плазме крови. Ламивудин является субстратом белка-переносчика OCT1, обеспечивающего всасывание в печени. Поскольку выведение печенью играет минимальную роль в клиренсе ламивудина, маловероятно, что лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием OCT1, имеют клиническое значение.

Ламивудин является субстратом P-gp и BCRP (белка резистентности рака молочной железы) *in vitro*, однако за счет его высокой биодоступности маловероятно, что эти переносчики играют значимую роль во всасывании ламивудина. Поэтому маловероятно, что одновременное применение лекарственных средств, являющихся ингибиторами этих

эффлюксных переносчиков, повлияет на распределение и выведение ламивудина.

Влияние ламивудина на фармакокинетику других веществ

In vitro ламивудин демонстрирует отсутствие или незначительную способность к ингибированию переносчиков лекарственных средств: транспортера органических анионов 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, BCRP или P- гликопротеина (P-gp), MATE1, MATE2-K или транспортера органических катионов 3 (OCT3). Таким образом, не ожидается, что ламивудин будет влиять на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, которые являются субстратами данных переносчиков лекарственных средств.

In vitro ламивудин является ингибитором белков OCT1 и OCT2 со значениями ИК₅₀ 17 и 33 мкМ соответственно, однако ламивудин характеризуется незначительной способностью влиять на концентрации субстратов белков OCT1 и OCT2 в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции препарата (до 300 мг, что в три раза превышает максимальную рекомендованную дозу для лечения ВГВ).

Элиминация

Системный клиренс ламивудина составляет в среднем около 0,3 л/ч/кг. Период полувыведения – приблизительно 18–19 часов. Большая часть ламивудина выводится в неизменном виде почками посредством клубочковой фильтрации и активной секреции с помощью системы транспорта органических катионов. На долю почечного клиренса приходится около 70 % выведения ламивудина.

Почечная недостаточность

Исследования показали, что у пациентов с почечной недостаточностью нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина из организма. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать.

Печеночная недостаточность

По результатам исследований с участием пациентов с печеночной недостаточностью (не инфицированных ВИЧ и ВГВ) установлено, что ламивудин хорошо переносится данной категорией пациентов, не вызывая изменений лабораторных показателей или профиля нежелательных реакций ламивудина. Нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику ламивудина. Ограниченные данные о пациентах, которым была проведена трансплантация печени, демонстрируют, что нарушение функции печени незначительно влияет на фармакокинетику ламивудина при условии отсутствия сопутствующей почечной недостаточности.

Беременные

У женщин на поздних сроках беременности фармакокинетика ламивудина при приеме

внутри сходна с таковой у небеременных женщин.

Концентрация ламивудина в сыворотке крови новорожденных в момент рождения была такой же, как в сыворотке крови матери и пуповинной крови.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста обычное возрастное снижение функции почек не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию ламивудина, за исключением пациентов с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин.

Дети

Фармакокинетика ламивудина у детей не отличается от фармакокинетики у взрослых. Однако у детей клиренс ламивудина при приеме препарата внутрь, скорректированный в зависимости от массы тела, выше, чем у взрослых, что выражается в снижении показателя AUC у детей. Наиболее высокие значения клиренса ламивудина наблюдаются у детей в возрасте 2 лет и снижаются к 12 годам, приближаясь к таковым у взрослых. Равновесная AUC ламивудина была сопоставима у детей при применении препарата в дозе 3 мг/кг 1 раз в сутки и у взрослых при приеме 100 мг/сутки.

Рекомендованная доза ламивудина для детей от 2 до 11 лет, составляющая 3 мг/кг 1 раз в сутки (максимально до 100 мг 1 раз в сутки), способна обеспечить сравнимую с дозой для взрослых (100 мг 1 раз в сутки) экспозицию ламивудина. Данные по фармакокинетике ламивудина у детей младше 2 лет ограничены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая

карбоксиметилкрахмал натрия

магния стеарат

Пленочная оболочка:

гипромеллоза

титана диоксид (E171)

макрогол (полиэтиленгликоль)

полисорбат

или

готовое пленочное покрытие Опадрай® 02F280047 белый

[гипромеллоза

титана диоксид (E171)

макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

полисорбат 80]

или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 15, 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) или ОПА/АЛ/ПВХ (ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20, 30, 40, 60, 100 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления для лекарственных средств или в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия.

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

Е-mail: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

Е-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЛАМИВУДИН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.