ЛП-№(001955)-(РГ-RU) от 14.03.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛАМИВУДИН, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ЛАМИВУДИН, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ламивудин

ЛАМИВУДИН, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг ламивудина.

ЛАМИВУДИН, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг ламивудина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ЛАМИВУДИН, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с одной стороны.

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

ЛАМИВУДИН, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны.

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Назначение препарата ЛАМИВУДИН допускается только специалистом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки: по 150 мг два раза в сутки или по 300 мг один раз в сутки.

При переходе от режима приема два раза в сутки к режиму приема один раз в сутки следует принять первую рекомендуемую однократную дозу примерно через 12 ч после последней принятой дозы по режиму двукратного приема, а затем продолжать принимать рекомендуемую однократную дозу примерно каждые 24 ч. При возврате к режиму приема два раза в сутки следует принять первую рекомендуемую дозу по режиму двукратного приема примерно через 24 ч после последней принятой однократной дозы.

При переходе от приема препарата в форме раствора к приему препарата в форме таблеток или наоборот, необходимо следовать рекомендациям по дозированию препарата, установленным для каждой конкретной лекарственной формы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные по применению ламивудина у этой категории пациентов отсутствуют, однако следует соблюдать особую осторожность при применении лекарственного препарата у таких пациентов в связи с возрастными изменениями, такими как ухудшение функции почек и изменение показателей крови.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие сниженного клиренса. Поэтому у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин для снижения дозы необходимо применять ламивудин в лекарственной форме раствор для приема внутрь.

Рекомендации по подбору дозы у взрослых и детей с массой тела не менее 25 кг

Клиренс креатинина (мл/мин)	**Первая доза**	**Поддерживающая доза**
От 30 до 50	150 мг	150 мг один раз в сутки
Менее 30	Противопоказано (для данной лекарственной формы) Необходимо применение ламивудина в лекарственной форме раствор для приема внутрь	

У детей с массой тела от 14 кг до менее 25 кг и нарушением функции почек необходимо применение ламивудина в лекарственной форме раствор для приема внутрь.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты с нарушением функции печени

Данные, полученные у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, показывают, что дисфункция печени не оказывает существенное влияние на фармакокинетику ламивудина. Исходя из этих данных, для пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени коррекция дозы не требуется, за исключением случаев, когда нарушение функции печени сопровождается нарушением функции почек.

Дети

Дети с массой тела не менее 25 кг

Режим дозирования у детей с массой тела не менее 25 кг аналогичен режиму дозирования у взрослых.

Дети с массой тела от ≥ 20 кг до < 25 кг

Рекомендуемая общая суточная доза ламивудина составляет 225 мг:

- ½ таблетки 150 мг (75 мг) утром и 1 целая таблетка 150 мг вечером, или
- 1 и ½ таблетки 150 мг (225 мг) один раз в сутки.

Дети с массой тела от 14 кг до < 20 кг

Рекомендуемая общая суточная доза ламивудина составляет 150 мг:

- ½ таблетки 150 мг (75 мг) два раза в сутки или
- 1 целая таблетка 150 мг один раз в сутки.

Дети с массой тела менее 14 кг

Применение препарата в форме таблеток у детей с массой тела менее 14 кг противопоказано в связи с невозможностью коррекции дозы в зависимости от массы тела. Детям с массой тела менее 14 кг следует назначать ламивудин в форме раствора для приема внутрь.

Способ применения

Препарат ЛАМИВУДИН принимают внутрь вне зависимости от приема пищи.

Для обеспечения точности дозирования лекарственного препарата таблетки рекомендуется проглатывать полностью, без измельчения.

Для пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, допускается измельчение таблеток с последующим перемешиванием с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости, при этом полученную смесь необходимо принять внутрь полностью и незамедлительно.

ЛАМИВУДИН, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, можно разделить на равные дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В таблетках ЛАМИВУДИН, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к ламивудину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение препарата ЛАМИВУДИН 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 продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

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 таким пациентам требуется коррекция дозы.

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.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат ЛАМИВУДИН или другие антиретровирусные препараты, могут развиться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями.

Панкреатит

Описаны редкие случаи развития панкреатита при применении ламивудина. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение действием лекарственного препарата или является следствием основного заболевания – ВИЧ-инфекции. Лечение препаратом ЛАМИВУДИН необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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). Лечение 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).

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 развития митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подвергавшихся воздействию аналогами 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 являлись 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

текущие рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

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.

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 возникают 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, ПП). 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.

Заболевания печени

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, характеризуются повышенным риском развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лабораторные признаки рецидива гепатита, которые могут иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. В случае отмены препарата ЛАМИВУДИН у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует рассмотреть возможность проведения 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 проведения 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 продвинутой 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.

Дети

В клинических исследованиях у детей, получавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме раствора для приема внутрь, частота супрессии вируса и экспозиция ламивудина в плазме крови были ниже, а резистентность вируса развивалась чаще, чем у детей, получавших препараты в форме таблеток.

По возможности необходимо использовать режим антиретровирусной терапии, включающий все препараты в форме таблеток. Ламивудин в форме раствора для приема внутрь, применяемый одновременно с сорбитолсодержащими лекарственными препаратами, следует применять только в тех случаях, когда невозможно применение режима терапии, включающего все препараты в форме таблеток, и когда польза проведения лечения превышает возможные риски, включая низкий уровень супрессии вируса. Следует рассмотреть необходимость более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1 при одновременном применении ламивудина с длительно применяемыми сорбитол-содержащими препаратами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий 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 неизмененном виде.

Одновременное применение комбинации триметоприм + сульфаметоксазол в дозе 160 мг + 800 мг (ко-тримоксазол) приводит к повышению экспозиции ламивудина на 40 %, что обусловлено наличием триметоприма; наличие сульфаметоксазола не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина. Однако за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не оказывает влияние 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 ко-тримоксазолом в высоких дозах для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, и токсоплазмоза.

Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с другими одновременно применяемыми лекарственными препаратами, в особенности с 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 максимальной концентрации (C_{max}) зидовудина в плазме крови, при этом общая экспозиция (AUC) существенно не изменяется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Препарат ЛАМИВУДИН не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин, в связи с его сходством с данными препаратами. Кроме того, препарат ЛАМИВУДИН не следует принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин.

In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что обуславливает потенциальный риск потери эффективности кладрибина в случае

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином. Поэтому одновременное применение ламивудина 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.

Одновременное применение раствора сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) с однократной дозой ламивудина 300 мг в форме раствора для приема внутрь у взрослых здоровых добровольцев приводило к дозозависимому снижению экспозиции ламивудина (AUC_{∞}) на 14 %, 32 % и 36 % и C_{max} ламивудина на 28 %, 52 % и 55 %. По возможности следует избегать одновременного применения ламивудина и сорбитолсодержащих препаратов либо следует рассмотреть возможность более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1 в случаях, когда невозможно избежать длительного одновременного применения этих препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, как следствие, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции новорожденному следует учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт применения у беременных женщин. Было установлено, что у человека возможна передача ламивудина через плаценту.

У беременных женщин, получавших ламивудин, более 1000 исходов беременности после применения во время первого триместра и более 1000 исходов беременности после применения во время второго и третьего триместра демонстрируют отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия. Лекарственный препарат ЛАМИВУДИН можно принимать во время беременности в случае клинической необходимости. На основании доступных данных можно сделать вывод о том, что при применении препарата ЛАМИВУДИН у человека риск врожденных патологий маловероятен.

Для ВИЧ-инфицированных женщин с ко-инфекцией вирусом гепатита, получающих терапию ламивудином, в случае наступления беременности следует учитывать возможность рецидива гепатита после прекращения применения ламивудина.

Митохондриальная дисфункция

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать повреждения митохондрий различной степени. Были

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

зарегистрированы сообщения о митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в послеродовом периоде.

Лактация

После приема внутрь ламивудин выделяется в грудное молоко в концентрациях, аналогичных концентрациям, обнаруженным в сыворотке крови. На основании результатов исследования более 200 пар «мать/ребенок», получавших терапию ВИЧ-инфекции, концентрация ламивудина в сыворотке крови детей, находящихся на грудном вскармливании у матерей, получавших терапию ВИЧ-инфекции, очень низка (< 4 % от концентрации в сыворотке крови матери) и постепенно уменьшается до неопределяемого уровня при достижении грудными детьми 24-недельного возраста. ВИЧ-инфицированным женщинам ни при каких обстоятельствах не рекомендуется проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ ребенку.

Фертильность

Результаты исследований на животных показали, что ламивудин не оказывает влияния на фертильность.

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

Специальные исследования по изучению влияния средства на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не проводились. Учитывая фармакологические свойства ламивудина, такое влияние маловероятно. Тем не менее при оценке способности пациента управлять автомобилем/механизмами следует принимать во внимание его общее состояние, а также характер нежелательных реакций ламивудина.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Описанные ниже нежелательные реакции отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином.

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 (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000). В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
		нейтропения и анемия (иногда в тяжелой форме)		истинная эритроцитарная аплазия
		тромбоцитопения		
Нарушения метаболизма и питания				
	гиперлактатемия			лактоацидоз
Нарушения со стороны нервной системы				
	головная боль			периферическая нейропатия, в том числе парестезии
	бессонница			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
	кашель			
	назальные симптомы			
Желудочно-кишечные нарушения				
	тошнота		панкреатит	
	рвота		повышение активности сывороточной амилазы	
	боль или спазм в животе			
	диарея			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
		транзиторное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)	гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
	сыпь		ангионевроти-	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**
			ческий отек	
	алопеция			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей				
	артралгия		рабдо-миолиз	
	мышечные нарушения			
Общие нарушения и реакции в месте введения				
	чувство усталости			
	недомогание			
	лихорадка			

Описание отдельных нежелательных реакций

Зарегистрированы случаи развития остеонекроза, в частности, у пациентов с общепризнанными факторами риска, на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота встречаемости этого явления неизвестна.

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. Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Дети

669 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, инфицированных ВИЧ-1, которые получали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки, принимали участие в исследовании ARROW (COL105677). У пациентов детского возраста, принимавших препарат один или два раза в сутки, не были выявлены дополнительные проблемы, связанные с безопасностью, по сравнению со взрослыми пациентами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Какие-либо специфические признаки или симптомы острой передозировки ламивудином не выявлены, за исключением тех, которые перечислены в качестве нежелательных реакций.

Лечение

В случае передозировки следует контролировать состояние пациента и по необходимости проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится из организма с помощью диализа, для лечения передозировки возможно применение 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 – аналог нуклеозидов, обладающий активностью в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вируса гепатита В (HBV). Ламивудин подвергается

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

внутриклеточному метаболизму с образованием активного производного – ламивудина 5'-трифосфата. Основной механизм его действия – блокирование синтеза цепи в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Трифосфат обладает селективной ингибирующей активностью в отношении репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro*, а также активностью в отношении резистентных к зидовудину клинических изолятов ВИЧ. Не наблюдались антагонистические эффекты *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин и зидовудин).

Резистентность

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена заменой аминокислоты M184V вблизи активного центра вирусной обратной транскриптазы (ОТ). Данный вариант мутации встречается как в условиях *in vitro*, так и у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, получавших антиретровирусную терапию, включающую ламивудин. При мутации M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и уменьшается способность вируса к репликации *in vitro*. В исследованиях *in vitro* было установлено, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться чувствительными к его действию, если у этих изолятов одновременно развивается резистентность к ламивудину. Однако клиническое значение этих данных до настоящего времени не определено.

Данные *in vitro*, как правило, указывают на то, что продолжение применения ламивудина в составе антиретровирусной терапии, несмотря на развитие мутации Ml84V, может привести к появлению остаточной антиретровирусной активности (вероятно, в результате ухудшения репликативной способности вируса). Клиническая значимость этих результатов не установлена. В действительности доступные клинические данные очень ограничены и не позволяют сделать однозначный вывод в этой области. В любом случае, начало применения нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), к которым вирус все еще чувствителен, всегда должно быть более предпочтительным, чем продолжение терапии ламивудином. Таким образом, продолжение терапии ламивудином, несмотря на появление мутации M184V, следует рассматривать только в случае отсутствия других активных НИОТ.

Мутация ОТ M184V приводит к развитию перекрестной резистентности только к антиретровирусным препаратам класса нуклеозидных ингибиторов. Зидовудин и ставудин сохраняют антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину. Абакавир сохраняет антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину и обладающих только мутацией Ml84V. Штаммы с мутацией ОТ M184V демонстрируют менее чем 4-кратное снижение чувствительности к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

диданозину; клиническое значение этих данных неизвестно. Тесты на чувствительность *in vitro* не были стандартизованы, и их результаты могут варьировать в зависимости от методологических факторов.

In vitro ламивудин оказывает слабое цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, на устойчивые лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии и ряд клеток-предшественников костного мозга.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 C_{max} составляет около 1 ч. На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев, при приеме терапевтической дозы 150 мг два раза в сутки средняя (КВ – коэффициент вариации) равновесная концентрация C_{max} и минимальная концентрация (C_{min}) ламивудина в плазме крови составляет 1,2 мкг/мл (24 %) и 0,09 мкг/мл (27 %) соответственно. Средняя (КВ) AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») в интервале между приемами 12 ч составляет 4,7 мкг×ч/мл (18 %). При терапевтической дозе 300 мг один раз в сутки средняя (КВ) равновесная концентрация C_{max}, C_{min} и AUC в интервале между приемами 24 ч составляют 2,0 мкг/мл (26 %), 0,04 мкг/мл (34 %) и 8,9 мкг×ч/мл (21 %) соответственно.

Таблетка препарата ЛАМИВУДИН с дозировкой ламивудина 150 мг биоэквивалентна таблетке с дозировкой 300 мг в отношении AUC_{∞}, C_{max} и t_{max}, значения указанных параметров для таблетки с дозировкой 150 мг и 300 мг отличаются пропорционально дозе. Применение ламивудина в форме таблеток биоэквивалентно применению препарата ЛАМИВУДИН в форме раствора для приема внутрь в отношении AUC_{∞} и C_{max} у взрослых пациентов. Между взрослыми пациентами и детьми наблюдались различия в степени всасывания (см. раздел 4.4.).

Прием ламивудина вместе с пищей вызывает увеличение t_{max} и снижение C_{max} (на 47 %), однако не влияет на общую степень абсорбции ламивудина (рассчитанную на основании величины AUC).

Не ожидается, что прием измельченных таблеток с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости повлияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на клинический эффект. Этот вывод основан на физико-химических и фармакокинетических данных при условии, что пациент измельчает и смешивает с пищей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

или жидкостью 100 % таблетки и принимает незамедлительно.

Совместное применение зидовудина приводит к увеличению экспозиции зидовудина на 13 % и увеличению максимальной концентрации в плазме крови на 28 %. Это явление не считается значимым для безопасности пациентов и, следовательно, не требует коррекции доз.

Распределение

По данным клинических исследований при внутривенном введении средний объем распределения ламивудина составляет 1,3 л/кг. Средний системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую часть которого составляет почечный клиренс через систему транспорта органических катионов (более 70 %).

Ламивудин проявляет линейную фармакокинетику при применении в терапевтическом диапазоне доз и низкую степень связывания с основным белком плазмы крови – альбумином (< 16 %–36 % по сравнению с сывороточным альбумином в исследованиях *in vitro*).

Ограниченные данные указывают на то, что ламивудин проникает в центральную нервную систему и спинномозговую жидкость (СМЖ). Через 2–4 ч после перорального приема соотношение концентрации ламивудина в СМЖ и сыворотке крови в среднем составляло приблизительно 0,12. Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны.

Биотрансформация

Период полувыведения ламивудина из плазмы крови после приема внутрь составляет 18–19 ч, а для его активной формы – внутриклеточного ламивудина трифосфата – конечный период полувыведения из клеток составляет 16–19 ч. Согласно данным, полученным у 60 взрослых здоровых добровольцев, фармакокинетические параметры ламивудина в равновесном состоянии при приеме в дозе 300 мг один раз в сутки эквивалентны таковым при приеме в дозе 150 мг два раза в сутки в отношении AUC_{24} и C_{max} для внутриклеточного ламивудина трифосфата.

Ламивудин преимущественно выводится в неизмененном виде почками. Метаболические взаимодействия ламивудина с другими лекарственными препаратами маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (5–10 %) и низкой степени связывания с белками плазмы крови.

Элиминация

В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было показано, что нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина. Рекомендуемый режим дозирования для пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин приведен в разделе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.2.

Взаимодействие с триметопримом – компонентом ко-тримоксазола – приводит к повышению экспозиции ламивудина на 40 % при применении в терапевтических дозах. Тем не менее, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы не требуется. Следует тщательно оценивать возможность одновременного применения ко-тримоксазола с ламивудином у пациентов с почечной недостаточностью.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие сниженного клиренса. Таким образом, пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин необходимо уменьшение дозы ламивудина.

Печеночная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Беременность

Фармакокинетика ламивудина при беременности не отличается от его фармакокинетики в случае отсутствия беременности. Концентрация ламивудина в сыворотке крови детей при рождении была аналогична таковой в сыворотке крови матери и пуповинной крови на момент родоразрешения, что согласуется с данными о пассивном проникновении ламивудина через плаценту.

Дети

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58–66 %) была ниже и более вариабельна у детей младше 12 лет. 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 пациентов. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

раствора для приема внутрь, поскольку при приеме препарата в форме таблеток пациенты получают более высокие дозы в пересчете на мг/кг массы тела, и ламивудин в форме таблеток характеризуется более высокой биодоступностью. Фармакокинетические исследования применения ламивудина у детей в форме раствора для приема внутрь и в форме таблеток показали, что прием препарата один раз в сутки эквивалентен по показателю AUC_{0-24} приему препарата два раза в сутки при одинаковой общей суточной дозе. Данные по фармакокинетике препарата у детей в возрасте младше 3 месяцев ограничены. У новорожденных на первой неделе жизни клиренс ламивудина при приеме внутрь был снижен по сравнению с детьми более старшего возраста, вероятно, вследствие незрелости выделительной функции почек и непостоянства показателей абсорбции. Таким образом, для достижения экспозиции, сходной с таковой у взрослых и детей, рекомендованная доза для новорожденных составляет 2 мг/кг два раза в сутки. Данные по применению препарата у новорожденных в возрасте старше 1 недели отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая

карбоксиметилкрахмал натрия

магния стеарат

Пленочная оболочка:

гипромеллоза

титана диоксид (Е171)

макрогол (полиэтиленгликоль)

полисорбат

или

готовое пленочное покрытие Опадрай® 02F280047 белый

[гипромеллоза

титана диоксид (Е171)

макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

полисорбат 80]

или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

E-mail: reception@promo-med.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.03.2023 № 4623
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

E-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/.