

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ламивудин, 10 мг/мл, раствор для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ламивудин.

Каждый мл раствора для приема внутрь содержит 10 мг ламивудина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. разделы 4.3, 4.4), натрий, пропиленгликоль, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

Прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор с клубнично-банановым запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и детей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Для пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма – раствор для приема внутрь.

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 часов после последней принятой дозы по режиму двукратного приема, а затем продолжать принимать рекомендуемую однократную дозу примерно каждые 24 часа. При возврате к режиму приема два раза в сутки следует принять первую рекомендуемую дозу по режиму двукратного приема примерно через 24 часа 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:

Режим дозирования

Взрослые и дети с массой тела не менее 25 кг

Рекомендуемая суточная доза ламивудина составляет 300 мг (30 мл) в сутки. Указанная суточная доза может быть разделена на 2 приема по 150 мг (15 мл) или приниматься однократно по 300 мг (30 мл) в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные по применению ламивудина у этой категории пациентов отсутствуют, однако следует проявлять особую осторожность при применении 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 снижения клиренса. Поэтому для таких пациентов необходима коррекция дозы препарата, как показано в представленных ниже таблицах.

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первая доза	Поддерживающая доза
от 50	300 мг (30 мл) или 150 мг (15 мл)	300 мг (30 мл) 1 раз в сутки или 150 мг (15 мл) 2 раза в сутки
от 30 до 50	150 мг (15 мл)	150 мг (15 мл) 1 раз в сутки
от 15 до 30	150 мг (15 мл)	100 мг (10 мл) 1 раз в сутки
от 5 до 15	150 мг (15 мл)	50 мг (5 мл) 1 раз в сутки
<5	50 мг (5 мл)	25 мг (2,5 мл) 1 раз в сутки

Данные о применении ламивудина у детей с почечной недостаточностью отсутствуют.

Следует рассмотреть необходимость снижения дозы и/или увеличения интервала приема препарата у детей в возрасте не менее 3 месяцев и весом менее 25 кг.

У детей с почечной недостаточностью рекомендуется снижение дозы в соответствии с их клиренсом креатинина в той же пропорции, что и у взрослых.

Рекомендации по подбору дозы для детей в возрасте от 3 месяцев и с массой тела менее 25

кг

Клиренс (мл/мин)	креатинина	Первая доза	Поддерживающая доза
от 50		10 мг/кг или 5 мг/кг	10 мг/кг 1 раз в сутки или 5 мг/кг 2 раза в сутки
от 30 до 50		5 мг/кг	5 мг/кг 1 раз в сутки
от 15 до 30		5 мг/кг	3,25 мг/кг 1 раз в сутки
от 5 до 15		5 мг/кг	1,63 мг/кг 1 раз в сутки
<5		1,63 мг/кг	0,88 мг/кг 1 раз в сутки

Пациенты с нарушением функции печени

Данные, полученные у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, показывают, что дисфункция печени не оказывает существенного влияния 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 не сопровождается нарушением функции почек.

Дети

Дети (с массой тела менее 25 кг)

Дети младше 3 месяцев

Имеющихся данных недостаточно, чтобы предположить режим дозирования для данной категории пациентов.

Дети от 3 месяцев до 1 года

Рекомендуемая доза составляет 0,5 мл/кг (5 мг/кг) 2 раза в сутки. Если режим приема 2 раза в сутки невозможен, может быть рассмотрена возможность приема 1 раз в сутки 1 мл/кг (10 мг/кг). Следует учитывать, что для этой группы пациентов данные о приеме препарата в режиме 1 раз в сутки очень ограничены.

Дети старше 1 года

Рекомендуемая доза составляет 0,5 мл/кг (5 мг/кг) 2 раза в сутки или 1 мл/кг (10 мг/кг) 1 раз в сутки.

Дети с массой тела не менее 25 кг

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

Способ применения

Препарат Ламивудин принимают внутрь вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ламивудину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 3 месяцев (вследствие того, что данные по применению препарата в этой возрастной группе ограничены).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или дефицит сахаразы-изомальтазы.

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 (см. раздел 4.2).

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 развиваться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями.

Панкреатит

У некоторых пациентов, принимавших ламивудин, описаны редкие случаи развития панкреатита. 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 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 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, гиперлипидемия). 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 неврологических расстройствами. Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Масса тела и обмен веществ

Масса тела, а также концентрации липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. Были получены данные, подтверждающие в некоторых случаях влияние терапии на концентрацию липидов, 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 известная 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.

Заболевания печени

Пациенты с хроническими гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В и 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 препарата Ламивудин могут возникать клинические или 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 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.

Сахарный диабет

Пациенты с сахарным диабетом должны быть уведомлены, что доза препарата для взрослых (150 мг = 15 мл) содержит 3 г сахарозы.

Прием препарата Ламивудин в форме раствора для приема внутрь противопоказан пациентам с такими наследственными нарушениями, как непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или при дефиците сахаразы/изомальтазы.

Препарат Ламивудин в форме раствора для приема внутрь также содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа).

Вспомогательные вещества

Сахароза

Может повредить зубы. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 15 мл, то есть по сути не содержит натрия.

Пропиленгликоль

Данный препарат содержит пропиленгликоль, при его приеме в дозе 400 мг/кг для взрослых и 200 мг/кг для детей может вызвать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Ламивудин не следует применять одновременно с препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин (см. раздел 4.5).

Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Дети

У детей, которые в клинических исследованиях получали 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 по сравнению с детьми, которые получали таблетки.

По возможности необходимо использовать режим антиретровирусной терапии, включающий все препараты в форме таблеток. Ламивудин в форме раствора для приема внутрь, применяемый одновременно с сорбитол-содержащими 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами 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) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40 %, что обусловлено наличием триметоприма; наличие сульфаметоксазола не оказывает влияния на фармакокинетику препарата. 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 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 $C_{\max}$ 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 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 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 сорбитол-содержащих 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.

Исследования по применению ламивудина у животных показали увеличение ранней эмбриональной смертности у кроликов, однако у крыс данный эффект не наблюдался. 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 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 зарегистрированы сообщения о митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в послеродовом периоде (см. раздел 4.4).

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, получающих 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. Данные по безопасности применения ламивудина у детей младше трех месяцев отсутствуют.

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку.

Фертильность

Результаты исследований на животных показали, что ламивудин не оказывает влияние на фертильность

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

Специальных исследований влияния ламивудина на способность управлять автомобилем или механизмами не проводилось. Однако, исходя из фармакологических свойств ламивудина, такое влияние маловероятно. Тем не менее при оценке способности управлять автомобилем или механизмами следует принимать во внимание общее состояние пациента, а также характер нежелательных реакций ламивудина.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

Нежелательные реакции (НР), классифицированные как связанные или возможно связанные с терапией ламивудином, перечислены ниже по системам и органам в соответствии со словарем MedDRA и классификацией частоты развития НР ВОЗ: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), *частота неизвестна* (частота не может быть определена на основе имеющихся данных). В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: нейтропения и анемия (иногда в тяжелой форме), тромбоцитопения.

Очень редко: истинная эритроцитарная аплазия.

Нарушения со стороны метаболизма и питания

Часто: гиперлактатемия.

Очень редко: лактоацидоз.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, бессонница.

Очень редко: периферическая нейропатия, в том числе парестезии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель, назальные симптомы.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, рвота, боль или спазмы в животе, диарея.

Редко: панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: транзиторное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, алопеция.

Редко: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: артралгия, мышечные нарушения.

Редко: рабдомиолиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: чувство усталости, недомогание, лихорадка.

Описание отдельных нежелательных реакций

Зарегистрированы случаи развития остеонекроза, особенно 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 (такие как 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 Trial (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.

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 сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются ограниченные данные о последствиях острой передозировки ламивудина у человека. Летальных исходов не отмечалось, состояние всех пациентов нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов передозировки ламивудина выявлено не было.

Лечение

Рекомендуется контролировать состояние пациента и проводить при необходимости стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится из организма с помощью диализа, возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

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

внутриклеточному метаболизму с образованием активного производного – ламивудина 5'-трифосфата. Основным механизмом 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 отмечалось антагонистических эффектов *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, расположенной близко к активному центру вирусной обратной транскриптазы (ОТ). Эта мутация наблюдается как в условиях *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которым проводилась антиретровирусная терапия, включающая ламивудин. При мутации M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации по данным исследований *in vitro*. В исследованиях *in vitro* установлено, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться восприимчивыми к его действию, если у этих изолятов одновременно развивается резистентность к ламивудину. Однако клиническое значение подобных изменений до настоящего времени окончательно не определено.

Данные *in vitro*, как правило, указывают на то, что продолжение применения ламивудина в составе антиретровирусной терапии, несмотря на развитие мутации M184V, 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 из группы НИОТ. Зидовудин и ставудин сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину. Абакавир сохраняет свою антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину, имеющих только M184V мутацию.

Штаммы с мутацией OT M184V демонстрируют менее чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину; клиническое значение этих явлений не установлено. Тесты на чувствительность ВИЧ к различным антиретровирусным препаратам *in vitro* не были стандартизованы, поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы.

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 максимальных концентраций ($C_{\max}$) ламивудина в сыворотке крови составляет около 1 часа. 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 $C_{\min}$ ламивудина в плазме крови составляет 1,2 мкг/мл (24 %) и 0,09 мкг/мл (27 %) соответственно. Средняя (КВ) AUC (площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время») в интервале между приемами 12 часов 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 часа составляют 2,0 мкг/мл (26 %), 0,04 мкг/мл (34 %) и 8,9 мкг×ч/мл (21 %) соответственно.

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 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

При внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет в среднем 1,3 л/кг, а период полувыведения – в среднем 5-7 часов. 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 терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови (<16 %–36 % по сравнению с сывороточным альбумином в исследованиях *in vitro*).

На основании немногочисленных данных установлено, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и спинномозговую жидкость (СМЖ). Через 2-4 часа после перорального приема соотношение концентраций ламивудина в СМЖ и сыворотке крови составляло приблизительно 0,12. Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны.

Биотрансформация

Активная формула ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат, имеет более длительный конечный период полувыведения из клеток (16-19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы крови (5-7 часов). Согласно данным, полученным от 60 взрослых здоровых добровольцев, фармакокинетические параметры ламивудина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в равновесном состоянии эквиваленты таковым при приеме в дозе 150 мг 2 раза в сутки по показателям AUC_{24} и C_{max} для ламивудина трифосфата.

Ламивудин преимущественно выводится в неизменном виде почками. Метаболические взаимодействия ламивудина с другими лекарственными препаратами маловероятны вследствие ограниченного 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 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие сниженного клиренса. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо уменьшать.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о применении ламивудина у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени свидетельствуют о том, что нарушение функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Дети

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58-66 %) была ниже и более изменчива у детей младше 12 лет. Прием ламивудина у детей в форме таблеток одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме таблеток обеспечивал более высокое значение 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 раствора для приема внутрь, поскольку в форме таблеток пациенты получают более высокие дозы в пересчете на мг/кг массы тела, и ламивудин в форме таблеток характеризуется более высокой биодоступностью. В связи с указанными различиями рекомендуемая доза ламивудина для детей (в возрасте старше 3 месяцев и массой тела менее 30 кг) составляет 5 мг/кг 2 раза в сутки.

Фармакокинетические исследования применения ламивудина в форме раствора для приема внутрь и в форме таблеток у детей показали, что прием препарата 1 раз в сутки эквивалентен по показателю AUC_{0-24} приему препарата 2 раза в сутки в той же общей суточной дозе. Данных по фармакокинетике препарата у детей в возрасте младше 3 месяцев недостаточно. У новорожденных на первой неделе жизни вследствие незрелости выделительной функции почек и непостоянства показателей абсорбции клиренс ламивудина при приеме внутрь снижен по сравнению с детьми более старшего возраста. Таким образом, для достижения одинакового эффекта у взрослых и детей рекомендованная доза для новорожденных составляет 2 мг/кг 2 раза в сутки. Данные по

применению препарата у новорожденных старше 1 недели отсутствуют.

Беременность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Пропиленгликоль

Метилпарагидроксibenзоат

Пропилпарагидроксibenзоат

Лимонная кислота (безводная)

Натрия цитрата дигидрат

Ароматизатор клубничный**

Ароматизатор банановый***

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 240 мл препарата во флакон из полиэтилена высокой плотности с навинчивающейся крышкой из полипропилена, оснащенной защитой от вскрытия детьми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

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

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт», 7-2-A2 Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, штат Телангана.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия).

Адрес: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

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 в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.