

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «20» декабря 2019 года
№N025425

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Эпивир®

Торговое название

Эпивир®

Международное непатентованное название

Ламивудин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: ламивудин, 150 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят (тип А), магния стеарат,

состав оболочки: опадрай® белый YS-1-7706-G: гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400, полисорбат 80.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, ромбовидной формы, с риской и гравировкой «GX CJ7» на обеих сторонах.

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты системного использования. Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. Ламивудин.

Код АТХ J05AF05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80-85 %, среднее время (t_{\max}) достижения максимальных концентраций (C_{\max}) ламивудина в сыворотке составляет около 1 часа. При применении в терапевтической дозе 150 мг два раза в сутки средние значения (коэффициент вариации, КВ) C_{\max} и C_{\min} ламивудина в плазме крови в равновесном состоянии составляли 1,2 мкг/мл (24 %) и 0,09 мкг/мл (27 %) соответственно. Среднее значение (КВ) AUC на протяжении 12-часового интервала дозирования составляет 4,7 мкг×ч/мл (18 %). При применении в терапевтической дозе 300 мг один раз в сутки средние значения (КВ) C_{\max} , C_{\min} и 24-часовой AUC в равновесном состоянии составляли 2,0 мкг/мл (26 %), 0,04 мкг/мл (34 %) и 8,9 мкг×ч/мл (21 %) соответственно.

Таблетка 150 мг биоэквивалентна и пропорциональна дозе таблетки 300 мг на основании AUC_{∞} , C_{\max} и t_{\max} . Применении препарата Эпивир® в форме таблеток биоэквивалентно применению препарата Эпивир® в форме раствора для приема внутрь на основании AUC_{∞} и C_{\max} у взрослых. Наблюдались различия во всасывании между взрослыми и детьми.

Прием ламивудина вместе с пищей не влияет на общую степень абсорбции (рассчитанную на основании кривой «концентрация-время»), но замедляет среднее время (t_{\max}) достижения максимальных концентраций (C_{\max}). При приеме ламивудина с пищей коррекции дозы не требуется.

Прием измельченной таблетки с незначительным количеством жидкой или полужидкой пищи не влияет на фармакологические характеристики продукта и на клинический эффект препарата, что подтверждено данными растворения ламивудина в водной среде *in vitro*, предполагая, что препарат измельчен и растворен на 100 % с последующим незамедлительным приемом.

Распределение

В терапевтическом диапазоне доз ламивудин имеет линейную фармакокинетику и в незначительной степени связывается с белками плазмы.

Ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и в спинномозговую жидкость. Через 2-4 часа после приема внутрь соотношение концентрации ламивудина в ликворе к его концентрации в сыворотке составляет приблизительно 0,12.

Метаболизм

В среднем системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/кг/ч. Ламивудин выводится преимущественно почками (более 70 %) путем активной канальцевой секреции (система транспорта органических катионов), а также посредством метаболизма в печени (менее 10 %).

Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат, имеет более длительный период полувыведения из клеток (16-19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы (5-7 часов).

Фармакокинетические параметры ламивудина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки эквивалентны таковым при приеме в дозе 150 мг 2 раза в сутки по показателям площади под кривой «концентрация-время» на протяжении 24 ч (AUC_{24}) и C_{max} – для внутриклеточного трифосфата.

Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами очень мала вследствие ограниченного метаболизма в печени, незначительной степени связывания с белками плазмы и почти полного выведения почками ламивудина в неизмененном виде.

Дети

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

У детей прием таблеток ламивудина одновременно с другими антиретровирусными таблетками приводит к более высоким показателям в плазме AUC_{∞} и C_{max} , чем при приеме раствора для приема внутрь одновременно с другими антиретровирусными пероральными растворами. Также доказано, что прием всей дозы препарата однократно эквивалентен двукратному режиму дозирования. Данные о приеме ламивудина у детей младше 3 месяцев ограничены. У новорожденных возрастом 1 неделю клиренс креатинина был снижен по сравнению с детьми более старшего возраста, вероятно из-за незрелой функции почек и разной степени абсорбции. Таким образом, для достижения экспозиции, характерной для взрослых и детей более старшего возраста, новорожденным рекомендуется назначать ламивудин в дозе 2 мг/кг. Данные о применении ламивудина у детей младше 1 недели отсутствуют.

Пожилые пациенты

Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о применении ламивудина у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью свидетельствуют о том, что нарушение функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Пациенты с нарушением функции почек

Плазменные концентрации ламивудина увеличиваются при нарушении функции почек. У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин доза ламивудина должна быть снижена.

Беременность

Фармакокинетика ламивудина у беременных женщин идентична таковой у небеременных женщин.

Беря во внимание пассивную трансмиссию ламивудина через плаценту, концентрация ламивудина в сыворотке и пуповине у новорожденных одинакова с концентрацией ламивудина роженицы.

Фармакодинамика

Эпивир® – противовирусное средство прямого действия, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Эпивир[®] является высокоэффективным избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Также активен в отношении штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Эпивир[®] метаболизируется внутриклеточно до 5'-трифосфата (активная форма), который имеет 16-19 часовой период внутриклеточного полураспада. Ламивудина-5'-трифосфат в незначительной степени ингибирует РНК- и ДНК-зависимую обратную транскриптазу ВИЧ. Основным механизмом его действия — блокирование синтеза растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ.

Эпивир[®] не является антагонистом других антиретровирусных препаратов (абакавир, диданозин, невирапин, зальцитабин и зидовудин).

Эпивир[®] не нарушает нормальный клеточный метаболизм ДНК и не оказывает существенного влияния на содержание ядерной и митохондриальной ДНК в клетках.

Эпивир[®] оказывает слабое цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, а также на лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии и ряд других стволовых клеток костного мозга. Таким образом, Эпивир[®] обладает высоким терапевтическим индексом.

Одна из причин развития резистентности ВИЧ-1 к препарату Эпивир[®] — это появление изменений в M184V вирусного генома, который тесно связан с активным сайтом обратной транскриптазы ВИЧ. Штаммы ВИЧ-1 с мутациями M184V могут появляться у больных, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, включающую Эпивир[®]. Такие штаммы вируса характеризуются сниженной чувствительностью к препарату Эпивир[®] и слабой способностью к репликации. Штаммы ВИЧ, устойчивые к зидовудину, могут повторно приобрести чувствительность к зидовудину при одновременном развитии резистентности к ламивудину. Клиническая значимость этого явления не установлена.

Мутации участка M184V приводят к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Зидовудин и ставудин сохраняют свою антиретровирусную активность к ламивудин-резистентным штаммам ВИЧ-1. Абакавир сохраняет свою антиретровирусную активность к ламивудин-резистентным штаммам ВИЧ-1, если резистентность вызвана только мутацией участка M184V. У штаммов ВИЧ с мутациями в M184V определяется не более чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину и зальцитабину, клиническое значение данного факта неизвестно.

При совместном назначении ламивудина и зидовудина показано снижение вирусной нагрузки ВИЧ-1 и увеличение количества CD-4 клеток. Значительное снижение риска прогрессии заболеваемости и смертности.

При монотерапии ламивудином было выявлено развитие резистентности к ламивудину. Доказательная база показывает, что при совместном назначении ламивудина и зидовудина замедляет развитие резистентности к зидовудину.

Показано, что комбинированная антиретровирусная терапия, включающая Эпивир[®], эффективна как в отношении штаммов ВИЧ с мутациями в локусе M184V, так и при терапии нативных пациентов.

Показания к применению

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

Способ применения и дозы

Терапию должен начинать врач с опытом лечения ВИЧ-инфекции.

Эпивир[®] можно принимать независимо от приема пищи.

Для обеспечения приема всей дозы, таблетку следует проглатывать полностью без деления.

Эпивир[®] также доступен в форме раствора для приема внутрь для детей в возрасте старше трех месяцев и с массой тела менее 14 кг или для пациентов, которые не могут проглатывать таблетки.

Кроме того, для пациентов, которые не могут проглатывать таблетки, таблетку можно измельчить и добавить к небольшому количеству полужидкой пищи или жидкости; всю полученную смесь следует принять немедленно.

Взрослые, подростки и дети (с массой тела не менее 25 кг):

Рекомендованная доза препарата Эпивир[®] составляет 300 мг в сутки. Можно принимать по 150 мг два раза в сутки или 300 мг в сутки в один прием.

Таблетка 300 мг подходит для применения только при режиме приема один раз в сутки.

Дети (с массой тела менее 25 кг):

Дозирование следует осуществлять в соответствии с диапазонами значений массы тела, рекомендованными для таблеток Эпивир[®].

Дети с массой тела ≥ 20 и < 25 кг: рекомендованная доза составляет 225 мг в сутки. Ее можно принимать в виде либо 75 мг (половина таблетки 150 мг) утром и 150 мг (одна целая таблетка 150 мг) вечером, либо 225 мг (полторы таблетки 150 мг) один раз в сутки.

Дети с массой тела от 14 до < 20 кг: рекомендованная доза составляет 150 мг в сутки. Ее можно принимать либо в виде 75 мг (половина таблетки 150 мг) два раза в сутки, либо 150 мг (одна целая таблетка 150 мг) один раз в сутки.

Пациентам, переходящим с режима дозирования препарата два раза в сутки на режим дозирования один раз в сутки, должны принять рекомендованную суточную дозу один раз в сутки приблизительно через 12 часов после последнего приема препарата в режиме два раза в сутки, и затем следует принимать рекомендованную суточную дозу один раз в сутки приблизительно каждые 24 часа. При возвращении к режиму приема препарата два раза в сутки пациентам необходимо принять дозу,

рекомендованную для приема два раза в сутки, приблизительно через 24 часа после последнего приема препарата в режиме один раз в сутки.

Особые группы пациентов:

Лица пожилого возраста: специфические данные отсутствуют; однако следует проявлять особое внимание к этой категории пациентов из-за возрастного снижения функции почек и изменений гематологических показателей.

Пациенты с нарушением функции почек: у пациентов с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени концентрация ламивудина повышена вследствие снижения клиренса. По этой причине дозу следует скорректировать, используя препарат Эпивир® в форме раствора для приема внутрь, для пациентов со снижением клиренса креатинина ниже 30 мл/мин (см. таблицы).

Рекомендации по дозированию — Взрослые, подростки и дети (с массой тела не менее 25 кг):

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первая доза	Поддерживающая доза
≥ 50	300 мг или 150 мг	300 мг один раз в сутки 150 мг 2 раза в сутки
от 30 до < 50	150 мг	150 мг один раз в сутки
< 30	Если необходима доза менее 150 мг, следует применять раствор для приема внутрь	
от 15 до < 30	150 мг	100 мг один раз в сутки
от 5 до < 15	150 мг	50 мг один раз в сутки
< 5	50 мг	25 мг один раз в сутки

Отсутствуют данные по применению ламивудина у детей с нарушением функции почек. На основании предположения о корреляции между клиренсом креатинина и клиренсом ламивудина у детей, аналогичной таковой у взрослых, у детей с нарушением функции почек рекомендовано снижение дозы в соответствии с клиренсом креатинина в такой же пропорции, как у взрослых. Препарат Эпивир® в форме раствора для приема внутрь 10 мг/мл может быть наиболее подходящей лекарственной формой для достижения рекомендованной поддерживающей дозы у пациентов детского возраста с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени: данные, полученные у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени, показывают, что нарушение функции печени значимо не влияет на фармакокинетику ламивудина. Учитывая эти данные, у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени при отсутствии нарушения функции почек коррекция дозы не требуется.

Побочные действия

Перечисленные ниже побочные реакции были выявлены в процессе терапии заболевания ВИЧ при монотерапии ламивудином и при его комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Во многих случаях неясно, являются ли указанные реакции побочными эффектами на

лекарственный препарат или же являются следствием основного заболевания.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), включая единичные сообщения.

Часто

- головная боль, бессоница
- тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота, диарея
- сыпь, алопеция
- артралгии, мышечные нарушения
- утомляемость/слабость, лихорадка, недомогание
- гиперлактатемия
- кашель, назальные симптомы

Нечасто

- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ)

Редко

- лактоацидоз
- перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки (липодистрофия) – данная реакция имеет мультифакторную этиологию, включая комбинированное применение антиретровирусных препаратов
- панкреатит (связь с приемом препарата не установлена), повышение активности сывороточной амилазы
- гепатит
- рабдомиолиз (острый некроз скелетных мышц)
- ангионевротический отек (отек Квинке)

Очень редко

- аплазия эритроидного ростка костного мозга
- парестезии
- периферическая нейропатия (связь с приемом препарата не установлена)
- лактоацидоз

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентраций липидов и глюкозы в крови

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Аутоиммунные нарушения (такие как болезнь Грейвса) также были описаны в условиях реактивации иммунитета; однако начало заболевания может варьироваться в более широких пределах, и такие реакции могут возникать спустя много месяцев после начала лечения.

Имеются сообщения о случаях остеонекроза у пациентов с прогрессированием ВИЧ инфекции и/или длительной антиретровирусной терапией, особенно при наличии одного или нескольких факторов риска (прием кортикостероидов, бисфосфонатов, злоупотребление алкоголем,

тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела). Частота остеонекроза неизвестна.

Безопасность применения в сравнении со взрослыми у педиатрических ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет при применении абакавир и ламивудин один или два раза в сутки сохраняется. Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ламивудину или любому другому компоненту препарата
- детский возраст до 6 лет (рекомендуется применение раствора для приема внутрь)

Лекарственные взаимодействия

Вероятность метаболического взаимодействия препарата Эпивир® с другими препаратами крайне низка в связи с незначительным метаболизмом и связыванием с белками плазмы и практически полным выведением неизмененного ламивудина посредством почечного механизма.

Ламивудин выводится из организма преимущественно путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с препаратами, имеющими такой же механизм выведения, например с триметопримом. Другие препараты (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с препаратом Эпивир®.

Препараты, которые выводятся преимущественно путем активной почечной секреции через систему транспорта органических анионов или посредством клубочковой фильтрации, по-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином.

Зидовудин / Диданозин. При одновременном применении препарата Эпивир® и зидовудина наблюдается умеренное (на 28 %) увеличение C_{max} зидовудина в плазме, при этом AUC существенно не изменяется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику препарата Эпивир®.

Триметоприм / сульфаметоксазол. Одновременное применение триметоприма / сульфаметоксазола в дозе 160/800 мг повышает концентрацию Эпивира® в плазме крови приблизительно на 40 %, за счет взаимодействия с триметопримом; компонент сульфаметоксазол не участвует во взаимодействии. Однако, при отсутствии нарушения функции

почек снижения дозы Эпивира® не требуется. На фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола Эпивир® не влияет. В случае необходимости одновременного применения данных препаратов, пациенты должны находиться под наблюдением врача. Следует избегать одновременного применения Эпивира® с высокими дозами ко-тримоксазола, назначаемого для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза. Следует учитывать возможность взаимодействия при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, особенно в тех случаях, когда основным путем выведения является активная секреция в почках через систему транспорта органических катионов, например с триметопримом. Другие лекарственные препараты (например, ранитидин, циметидин) выводятся только частично посредством данного механизма, и их взаимодействия с ламивудином не было продемонстрировано.

Нуклеозидные аналоги (например, как зидовудин и даданозин), не выводятся посредством данного механизма, и их взаимодействие с ламивудином маловероятно.

Зальцитабин. При одновременном назначении препарата Эпивир® и зальцитабина, ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование последнего. В связи с этим данная комбинация препаратов не рекомендуется.

Эмтрицитабин. При одновременном назначении препарата Эпивир® и эмтрицитабина, ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование последнего. Кроме того, у этих препаратов имеется одинаковый механизм развития резистентности (мутация гена M184V), в связи с чем терапевтическая эффективность при назначении этих препаратов в составе комбинированной терапии может быть ограничена. Таким образом, не рекомендуется совместное назначение препарата Эпивир® и эмтрицитабина или препаратов, содержащих его фиксированные дозы.

In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску неэффективности кладрибина в случае применения данной комбинации в клинических условиях. Некоторые клинические данные также говорят в поддержку возможных взаимодействий между ламивудином и кладрибином. По этой причине ламивудин не рекомендуется применять совместно с кладрибином.

Изофермент CYP3A не участвует в метаболизме ламивудина, поэтому взаимодействия с лекарственными препаратами, метаболизируемыми данной системой (например, ингибиторы протеазы, ИП), маловероятны.

Особые указания

Препарат Эпивир® не рекомендуется к применению в качестве монотерапии.

Пациентов следует предупредить о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе препаратом Эпивир[®], не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

У пациентов, получающих Эпивир[®] или другие антиретровирусные препараты, могут развиваться оппортунистические инфекции или другие осложнения, поэтому они должны находиться под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме повышается вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата необходимо снизить.

Тройная нуклеозидная терапия:

Были получены сообщения о высокой частоте отсутствия вирусологического ответа и признаках резистентности на ранней стадии при применении одного раза в сутки ламивудина в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и абакавиром, а также с тенофовира дизопроксила фумаратом и диданозином.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Эпивир[®] 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

Отмечено несколько случаев развития панкреатита у пациентов, получавших препарат Эпивир[®]. Однако остается неясным, вызвано ли это осложнение препаратом или самой ВИЧ-инфекцией. При появлении боли в животе, тошноты, рвоты или характерных изменений в биохимических показателях у пациента, получающего Эпивир[®], следует исключить панкреатит. Следует приостановить прием препарата до того момента, пока диагноз панкреатита не будет исключен.

Масса тела и метаболические показатели: Возможно увеличение массы тела и повышение концентраций липидов и глюкозы в крови во время антиретровирусной терапии. Такие изменения могут быть частично связаны с контролем над заболеванием и образом жизни. Что касается липидов, в некоторых случаях имеется доказательство лечебного эффекта, в то время как для массы тела нет существенных доказательств относящихся эти данные к какому-либо конкретному лечению. При мониторинге концентраций липидов и глюкозы в крови необходимо следовать утвержденным руководствам по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь клиническими проявлениями.

Синдром реактивации иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ) возможно обострение воспалительного процесса, обусловленного бессимптомной или вялотекущей оппортунистической инфекцией, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Как правило, подобные реакции наблюдались в первые недели или месяцы после начала АРТ. Наиболее значимые примеры – цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмоцистная пневмония. Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и без промедления начинать лечение. Аутоиммунные нарушения (полимиозит, синдром Джуллиана-Барра, диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)) также встречались при приеме препарата Эпивир[®], тем не менее, время начала заболевания довольно вариабельно и может наступить через много месяцев после начала терапии препаратом Эпивир[®] и протекать в атипичной форме.

Митохондриальная дисфункция после внутриутробного воздействия нуклеозидных и нуклеотидных аналогов

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут влиять на функцию митохондрий в различной степени, что наиболее выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых внутриутробно и/или постнатально воздействию нуклеозидных аналогов; эти случаи преимущественно касались схем лечения, включающих зидовудин. Основными сообщаемыми неблагоприятными реакциями были гематологические расстройства (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлипидемия). Часто эти реакции носят транзиторный характер. Сообщалось о небольшом числе неврологических расстройств с поздним началом (гипертония, конвульсии, ненормальное поведение). Являются ли неврологические расстройства преходящими или носят постоянный характер, в настоящее время неизвестно. Возможность наличия данных явлений следует рассматривать у каждого младенца, подвергнутого внутриутробному воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, при наличии у него тяжелых клинических признаков неизвестной этиологии, в частности, неврологических нарушений. Эти результаты не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Заболевание печени

При применении ламивудина для одновременного лечения ВИЧ-инфекции и гепатита В следует ознакомиться с дополнительной информацией, касающейся применения ламивудина для лечения гепатита В, которая в свою очередь представлена в инструкции по применению препарата Зеффикс.

Существует повышенный риск тяжелых и потенциально смертельных побочных действий со стороны печени у пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, В случае одновременного применения противовирусных препаратов для лечения гепатита В или С, необходимо изучить соответствующую информацию об этих лекарственных препаратах.

При прекращении применения препарата Эпивир[®], у пациентов с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В, рекомендуется проводить периодический мониторинг показателей функциональных тестов печени и маркеров репликации ВГВ, поскольку отмена ламивудина может привести к обострению гепатита. У пациентов с ранее подтвержденным нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, частота нарушений функции печени при комбинированной антиретровирусной терапии повышена, и требуется мониторинг согласно стандартной практике. При признаках усугубления течения заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть возможность приостановки или прекращения лечения

Остеонекроз

Не смотря на то, что этиология остеонекроза считается многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, увеличение индекса массы тела), случаи остеонекроза, особенно часто встречались у пациентов на поздних стадиях заболевания ВИЧ-инфекции и/или на фоне длительного применения комбинированной антиретровирусной терапии (КАТ). Пациентов следует предупредить о необходимости обращения за медицинской помощью при развитии таких побочных реакций, как боль и болезненность в суставах, скованность суставов или затруднение движений.

Другие взаимодействия

Препарат Эпивир[®] не рекомендуется принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин или с лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин или кладрибином

Смешанная инфекция, вызванная ВИЧ и вирусом гепатита В

У некоторых пациентов с хроническим гепатитом В после отмены препарата Эпивир[®] возможно появление клинических или лабораторных признаков рецидива гепатита, что может иметь тяжелые последствия при декомпенсации функции печени. После окончания терапии препаратом Эпивир[®] у пациентов с сочетанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, необходимо следить за биохимическими показателями функции печени и маркерами репликации вируса гепатита В.

Профилактика после вероятного заражения ВИЧ

Согласно международным рекомендациям (Центр по контролю заболеваемости – июнь, 1998 г.), при вероятном заражении через кровь ВИЧ-инфицированного человека (например, через инъекционную иглу), необходимо срочно (в течение 1-2 часов от момента заражения) назначить

комбинированную терапию зидовудином и ламивудином. В случае высокого риска заражения в схему антиретровирусной терапии должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеазы. Профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить возможность сероконверсии.

Применение в педиатрии

Были зарегистрированы случаи более низкого уровня вирусологического ответа и более частой вирусологической резистентности у детей, получающие Эпивир[®], раствор для приема внутрь в сравнии с таблетками. Следует использовать препарат Эпивир[®] в виде таблеток у детей, всегда когда это возможно, У детей до 6 лет не рекомендуется применение таблетированных лекарственных форм, поэтому для лечения детей и тех больных, которым трудно глотать таблетки, предназначена другая лекарственная форма – раствор для приема внутрь.

Беременность

Отсутствует повышение риска развития внутриутробных дефектов при применении ламивудина.

Ламивудин проникает через плаценту. Препарат следует применять при беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Отсутствует мальформационный эффект, а также влияние на плод/новорожденного. Препарат Эпивир[®] можно применять во время беременности в случае клинической необходимости. Риск развития врожденных пороков у человека маловероятен.

У пациенток с сопутствующим вирусным гепатитом, которые получали лечение ламивудином и впоследствии забеременели, следует учитывать возможность рецидива гепатита при прекращении лечения ламивудином.

Имеются незначительные сообщения от матерей которые во время беременности и родов принимали препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Незначительное транзиторное повышение концентрации молочной кислоты в сыворотке, очевидно обусловленного митохондриальной дисфункцией. Временное повышение концентрации молочной кислоты в сыворотке не установлено. Кроме того, сообщалось об очень редких случаях задержки развития, судорожного синдрома и других неврологических нарушений. Однако, связь этих осложнений с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы во время беременности и их влияния на постнатальное развитие не доказана. Поэтому ВИЧ-инфицированным женщинам во время беременности рекомендуется принимать антиретровирусные препараты для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Дисфункция митохондрий

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги вызывают дисфункцию митохондрий различной степени. Сообщалось о развитии дисфункции

митохондрий у детей грудного возраста, подвергавшихся воздействию нуклеозидных аналогов внутриутробно и/или в постнатальный период

Лактация

Поскольку ВИЧ проникает в грудное молоко, женщинам не рекомендуется кормить ребенка грудью во избежание передачи вируса. Если искусственное вскармливание невозможно, необходимо обратиться к официальным местным рекомендациям по грудному вскармливанию на фоне антиретровирусной терапии.

При приеме ламивудина в дозе 150 мг дважды в день в комбинации с зидовудином 300 мг два раза в сутки или в виде монотерапии в дозе 300 мг два раза в сутки, концентрация ламивудина в грудном молоке идентична таковой в сыворотке крови (0,5 – 8,2 мкг/мл). При приеме ламивудина в дозе 150 мг дважды в день в комбинации с зидовудином 300 мг два раза в сутки, соотношение концентраций ламивудина в грудном молоке: в сыворотке крови 0,6 : 3,3 мкг/мл. Средний уровень сывороточной концентрации у детей составлял 18-28 нг/мл (уровень чувствительности – 7 нг/мл). Уровень внутриклеточного активного метаболита ламивудина, ламивудина трифосфата, у детей на грудном вскармливании не измерялся, так что значение выявленных фактов остается неизвестным.

У пар мать/ребенок, сывороточные концентрации ламивудина у детей, находящихся на грудном вскармливании, чьи матери получали антиретровирусные препараты, являются очень низкими (< 4 % от концентрации в сыворотке крови матери) и быстро снижаются до неопределяемых концентраций, у детей находящихся на грудном вскармливании и достигнувшем 24-недельного возраста.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Влияние препарата Эпивир® на способность управлять автомобилем/механизмами не проводилось. Однако, исходя из фармакологических свойств препарата Эпивир®, 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 препарата Эпивир®.

Передозировка

Симптомы: данные о постоянном превышении рекомендованных доз ограничены. Смертельные исходы не зарегистрированы, состояние пациентов восстановлено, специфических признаков или симптомов передозировки выявлено не было.

Лечение: рекомендуется контролировать состояние больного и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится из организма с помощью диализа, возможно применение непрерывного гемодиализа.

Форма выпуска и упаковка

По 60 таблеток помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности с закручивающейся крышкой с устройством против вскрытия флакона детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель / Упаковщик

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
Ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland

Держатель регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Великобритания

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г. Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: EAEU.PV4customers@gsk.com (безопасность),
kaz.med@gsk.com (жалобы на качество, запросы медицинской информации)