

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ЭПИВИР / EPIVIR, 10 мг/мл, раствор для приема внутрь

**2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

*Действующее вещество:* ламивудин 10 мг/мл

Вспомогательные вещества с известным действием:

Каждая доза 15 мл содержит 3 г сахарозы (20 % м/о).

Метилпарагидроксибензоат

Пропилпарагидроксибензоат

Каждая доза 15 мл содержит 300 мг пропиленгликоля.

Каждая доза 15 мл содержит 39 мг натрия.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для приема внутрь

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-жёлтого цвета со слабым фруктовым запахом.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1 Показания к применению**

Эпивир показан к применению у взрослых и детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

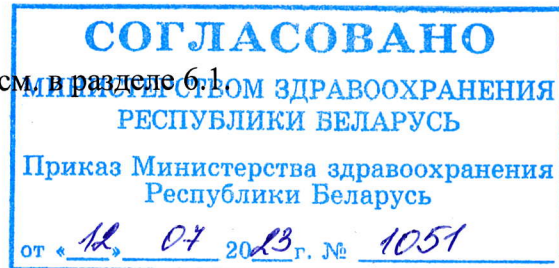
**4.2 Режим дозирования и способ применения**

Лечение препаратом Эпивир должен проводить врач, имеющий опыт терапии ВИЧ-инфекции.

Эпивир можно принимать независимо от приема пищи.

Эпивир также доступен в форме таблеток для пациентов с массой тела не менее 14 кг (см. раздел 4.4).

Пациенты, переходящие с приема раствора ламивудина на таблетки ламивудина и наоборот, должны следовать рекомендациям по дозированию, которые специфичны для лекарственной формы (см. раздел 5.1).



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

Рекомендуемая суточная доза составляет 300 мг, которая может быть назначена по 150 мг (15 мл) два раза в сутки или 300 мг (30 мл) один раз в сутки (см. раздел 4.4).

**Дети (с массой тела менее 25 кг):**

*Дети в возрасте одного года и старше:* рекомендованная доза составляет 0,5 мл/кг (5 мг/кг) два раза в сутки или 1 мл/кг (10 мг/кг) один раз в сутки (см. разделы 4.4 и 4.5).

*Дети в возрасте от трех месяцев до одного года:* рекомендованная доза составляет 0,5 мл/кг (5 мг/кг) два раза в сутки. Если режим применения два раза в сутки не выполним, может быть рассмотрен режим применения один раз в сутки (10 мг/кг/сутки). Следует учитывать, что данные для режима применения один раз в сутки весьма ограничены в данной популяции пациентов (см разделы 4.4, 5.1, 5.2).

*Дети в возрасте младше трех месяцев:* доступных ограниченных данных недостаточно для предложения специфических рекомендаций по дозированию (см. раздел 5.2).

Пациентам, переходящим с режима дозирования препарата два раза в сутки на режим дозирования один раз в сутки, необходимо принять рекомендованную суточную дозу один раз в сутки (как описано выше) 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 (как описано выше) 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.

*Почечная недостаточность:* у пациентов с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени концентрация ламивудина повышена вследствие снижения клиренса. По этой причине дозу следует скорректировать (см. таблицы).

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первая доза	Поддерживающая доза
$\geq 50$	300 мг (30 мл) или	300 мг (30 мл) один раз в сутки или

	150 мг (15 мл)	150 мг (15 мл) 2 раза в сутки
от 30 до <50	150 мг (15 мл)	150 мг (15 мл) один раз в сутки
от 15 до <30	150 мг (15 мл)	100 мг (10 мл) один раз в сутки
от 5 до <15	150 мг (15 мл)	50 мг (5 мл) один раз в сутки
<5	50 мг (5 мл)	25 мг (2,5 мл) один раз в сутки

Данные о применении ламивудина у детей с почечной недостаточностью отсутствуют. 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. Эпивир, раствор для приема внутрь 10 мг/мл, может быть наиболее подходящей лекарственной формой для достижения рекомендуемой дозы у детей с почечной недостаточностью в возрасте от 3 месяцев и с массой тела менее 25 кг.

*Рекомендации по дозированию — Дети в возрасте 3 месяцев и старше и с массой тела менее 25 кг:*

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первая доза	Поддерживающая доза
≥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 один раз в сутки
от 15 до <30	5 мг/кг	3,3 мг/кг один раз в сутки
от 5 до <15	5 мг/кг	1,6 мг/кг один раз в сутки
<5	1,6 мг/кг	0,9 мг/кг один раз в сутки

*Печеночная недостаточность:*

У пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности дисфункция печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику ламивудина. На основании этих данных сделан вывод, что коррекция дозы ламивудина у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается почечной недостаточностью.

**4.3 Противопоказания** 5039 - 2019

Гиперчувствительность к ламивудину или вспомогательным веществам.

**4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

Несмотря на то, что при эффективной вирусологической супрессии в результате антиретровирусной терапии было доказано существенное снижение риска передачи вируса при половом контакте, остаточный риск не может быть исключен. Необходимо соблюдать меры предосторожности во избежание передачи вируса другим лицам в соответствии с национальными рекомендациями.

Применение Эпивир в качестве монотерапии не рекомендуется.

*Почечная недостаточность*

У пациентов, получающих ламивудин, с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени конечный период полувыведения ламивудина из плазмы крови увеличен вследствие снижения клиренса препарата, что требует коррекции дозы (см. раздел 4.2).

*Тройная нуклеозидная терапия*

Получены данные о частых случаях вирусологической неэффективности и развитии резистентности на ранних стадиях при совместном приеме ламивудина в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и абакавиром, а также с тенофовира дизопроксила фумаратом и диданозином в режиме приема один раз в сутки.

*Оппортунистические инфекции*

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

*Панкреатит*

Описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение антиретровирусной терапией или основным заболеванием – ВИЧ-инфекцией. Лечение препаратом Эпивир необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита.

*Митохондриальная дисфункция после внутриутробного воздействия*

Аналоги нуклеотидов и нуклеозидов могут вызывать митохондриальные повреждения различной степени, что наиболее выражено при приеме ставудина, диданозина и зидовудина. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных новорожденных, которые внутриутробно и/или в постнатальном периоде подвергались воздействию аналогов нуклеозидов; данные сообщения в основном касались режимов



терапии, содержащих зидовудин. Основными побочными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения со стороны обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Как правило, данные побочные реакции были временными. Также поступали редкие сообщения об отсроченных неврологических нарушениях (гипертония, судороги, нарушения поведения). В настоящее время неизвестно, являются ли данные побочные реакции обратимыми. Возможность подобных реакций следует рассматривать в отношении любого ребенка, подвергшегося в период внутриутробного развития воздействию аналогов нуклеозидов или нуклеотидов, у которого наблюдаются тяжелые клинические проявления неясной этиологии, в особенности, неврологические нарушения. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по проведению антиретровирусного лечения во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

#### *Изменение массы тела и метаболических параметров*

В ходе антиретровирусной терапии может происходить набор веса и увеличение уровня липидов и глюкозы в крови. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях были получены факты, свидетельствующие о связи повышения уровня липидов в крови с лечением, в то время как значимые доказательства того, что набор массы тела связан с конкретным лечением, отсутствуют. Мониторинг уровня липидов и глюкозы в крови следует проводить в соответствии с принятыми руководствами в области лечения ВИЧ. Расстройства липидного обмена следует лечить в соответствии с клинической картиной.

#### *Синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) возможно обострение воспалительного процесса на фоне асимптоматической или резидуальной оппортунистической инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно такие реакции наблюдались в первые недели или месяцы начала КАРТ. Наиболее значимыми примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или фокальная микобактериальная инфекция и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (часто упоминается как пневмоцистная пневмония (ПП)). Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и при необходимости начинать лечение. Поступали также сообщения об аутоиммунных нарушениях (например, о случаях болезни Грейвса и аутоиммунного гепатита) на фоне иммунной реактивации; однако время их начала является более переменчивым и может иметь место через много месяцев после начала лечения.

#### *Заболевания печени*

Если ламивудин используется для лечения одновременно ВИЧ инфекции и гепатита В, дополнительная информация о применении ламивудина при лечении гепатита В доступна в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Зеффикс.

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие КАРТ, подвержены

повышенному риску развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных явлений со стороны печени. При одновременном назначении антивирусных препаратов для лечения гепатита В или С смотрите также инструкции по их применению.

При отмене Эпивир у пациентов с сопутствующим гепатитом В, рекомендуется проводить периодический мониторинг функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В, поскольку в результате отмены ламивудина возможно обострение гепатита (см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства Зеффикс).

У пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, при проведении КАРТ частота случаев нарушения функции печени возрастает. Такие пациенты должны наблюдаться с соблюдением требований стандартной медицинской практики. При наличии признаков ухудшения заболевания печени следует рассмотреть возможность приостановки или прекращения лечения данных пациентов (см. раздел 4.8).

*Вспомогательные вещества:* При лечении пациентов с сахарным диабетом следует учитывать, что в каждой дозе раствора Эпивир (150 мг=15 мл) содержится около 3 г сахарозы.

Пациентам с редкими наследственными состояниями непереносимости фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или недостаточностью сахаразы-изомальтазы не следует принимать данное лекарственное средство.

В состав Эпивир входят метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (иногда отсроченные).

*Дети:* в исследовании, проведенном с участием пациентов детского возраста (см. раздел 5.2 Исследование ARROW), у детей, получавших препарат Эпивир в форме раствора для приема внутрь, были зарегистрированы более низкие показатели вирусологической супрессии и более высокая частота резистентности вирусов по сравнению с детьми, получавшими препарат в форме таблеток.

По возможности детям следует назначать препарат Эпивир в форме таблеток. Эпивир в форме раствора для приема внутрь, принимаемый совместно с препаратами, содержащими сорбитол, следует назначать только в том случае, когда невозможно применять режим терапии, включающий все препараты в форме таблеток, и польза лечения превышает возможные риски, включая низкий уровень супрессии вируса. Следует рассмотреть необходимость более частого контроля ВИЧ-1 вирусной нагрузки при одновременном применении препарата Эпивир с длительно применяемыми сорбитолсодержащими препаратами [например, препаратом Зиаген в виде раствора для приема внутрь]. Хотя это не изучено, такой же эффект ожидается при применении с другими полиспиртами или моносахаридными спиртами, обладающими осмотическим действием, (например, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол (см. раздел 4.5)).



Несмотря на то, что этиология остеонекроза является мультифакторной (включая применение кортикостероидов, употребление алкоголя, иммуносупрессию тяжелой степени, высокий индекс массы тела), о случаях остеонекроза сообщалось, в частности, у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и/или при длительном нахождении на комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентов следует предупредить о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления боли в суставах, неподвижности суставов или затруднений в движении.

*Лекарственные взаимодействия:* Не рекомендуется совместное применение Эпивир с другими лекарственными средствами, содержащими ламивудин, или лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин.

Не рекомендуется совместное применение ламивудина и кладрибина (см. раздел 4.5).

Данный лекарственный препарат содержит 39 мг натрия в 15 мл, что эквивалентно 1,95 % от максимальной дневной дозы в 2 г натрия для взрослого человека, рекомендованной ВОЗ.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий**

Изучение лекарственного взаимодействия проводилось только на взрослых.

Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами крайне низка вследствие ограниченного метаболизма, незначительной степени связывания с белками плазмы и выведению препарата преимущественно почками в неизменном виде.

Одновременный прием ламивудина и триметоприма/сульфаметоксазола 160/800 мг приводит к увеличению экспозиции ламивудина на 40% вследствие взаимодействия с триметопримом, сульфаметоксазол не взаимодействует с ламивудином. Однако при отсутствии почечной недостаточности коррекции дозы ламивудина не требуется (см. раздел 4.2). Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола. При совместном применении препаратов необходимо клиническое наблюдение за пациентами. Не рекомендуется совместное применение ламивудина и высоких доз котримоксазола, назначаемого для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, и токсоплазма.

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 препараты (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. Аналоги нуклеозидов (например, диданозин), как и зидовудин, выводятся с помощью другого механизма и их взаимодействие с ламивудином маловероятно.

При одновременном назначении ламивудина и зидовудина отмечается умеренное

повышение максимальной концентрации последнего (на 28%), однако AUC (площадь под кривой «концентрация зидовудина в плазме - время») не изменялась. Зидовудин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ламивудина (см. раздел 5.2).

По причине сходства препарат Эпивир не следует применять одновременно с другими цитидиновыми аналогами, такими как эмтрицитабин. Также препарат Эпивир не следует применять одновременно с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин (см. раздел 4.4).

In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что может вызвать потерю эффективности последнего при их совместном приеме. Ряд клинических наблюдений подтверждает возможность взаимодействия ламивудина и кладрибина. В связи с этим данная комбинация препаратов не рекомендуется (см. раздел 4.4).

СУРЗА не участвует в метаболизме ламивудина, поэтому взаимодействие с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием данной системы, маловероятно (например, с ингибиторами протеазы).

Одновременное применение раствора сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) с однократной дозой 300 мг ламивудина в виде раствора для приема внутрь приводило к дозозависимому снижению у взрослых экспозиции ламивудина ( $AUC_{\infty}$ ) на 14 %, 32 % и 36 % и  $C_{max}$  ламивудина на 28 %, 52 % и 55 %. По возможности следует избегать длительного одновременного применения препарата Эпивир и лекарственных препаратов, содержащих сорбитол или другие полиспирты или моносахаридные спирты, обладающие осмотическим действием, (например, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол). Следует рассмотреть необходимость более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1, если невозможно избежать длительного одновременного применения (см. раздел 4.4).

#### **4.6 Фертильность, беременности и лактация**

##### Беременность

В качестве общего правила при принятии решения о назначении антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному необходимо учитывать как данные, полученные в исследованиях на животных, так и опыт клинического применения препарата у беременных женщин. В исследованиях на животных с применением ламивудина показано повышение частоты гибели эмбрионов на ранних сроках беременности у кроликов, но не у крыс. У человека было показано проникновение ламивудина через плаценту.

Более 1000 исходов беременности с применением препарата в первом триместре и более 1000 исходов беременности с применением препарата во втором и третьем триместре беременными женщинами указывают на отсутствие мальформативной токсичности, а также влияния на плод/новорожденного. Препарат Эпивир можно применять во время беременности в случае клинической необходимости. На основании этих данных риск возникновения пороков развития у человека маловероятен.





Для пациентов с ко-инфекцией гепатита, получающих ламивудин и в последствии забеременевших, следует учитывать возможность рецидива гепатита при прекращении приема ламивудина.

#### *Митохондриальная дисфункция*

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги, как было продемонстрировано в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, способны вызывать митохондриальные повреждения различной степени. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в утробе матери и/или в постнатальном периоде (см. раздел 4.4).

#### Вскармливание грудью

После приема внутрь ламивудин выделяется с грудным молоком; при этом концентрация его в грудном молоке практически не отличается от его концентрации в сыворотке.

На основании результатов анализа более 200 пар мать/ребенок, получавших лечение по поводу ВИЧ, установлено, что сывороточные концентрации ламивудина у детей, находящихся на грудном вскармливании, чьи матери получали лечение по поводу ВИЧ, являются очень низкими (< 4 % от концентрации в сыворотке крови матери) и прогрессивно снижаются до не поддающихся определению концентраций, когда находящиеся на грудном вскармливании дети достигают 24-недельного возраста. Отсутствуют данные по безопасности применения ламивудина у детей младше трех месяцев. Рекомендуются, чтобы ВИЧ-инфицированные женщины не кормили детей грудью ни при каких обстоятельствах во избежание передачи ВИЧ.

#### Фертильность

В исследованиях на животных было показано, что ламивудин не оказывает влияния на фертильность.

#### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Исследований по изучению влияния Эпивир на способность управлять автомобилем/другими механизмами не проводилось.

#### **4.8 Нежелательные реакции**

Описанные ниже побочные эффекты отмечались при лечении ВИЧ-инфекции препаратом Эпивир.

Предложена следующая классификация побочных эффектов согласно системе организма, по системам органов и частоте встречаемости на следующие категории: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ). В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

*Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы*

Нечасто: нейтропения и анемия (иногда тяжелые), тромбоцитопения.

Очень редко: приобретенная чистая красноклеточная аплазия (эритробластопения).

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Очень редко: лактатацидоз

*Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: головная боль, бессонница.

Очень редко: периферическая нейропатия (или парестезия).

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.*

Часто: кашель, назальные симптомы.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: тошнота, рвота, боли в животе или колики, диарея.

Редко: панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Нечасто: транзиторное повышение уровней печеночных ферментов (АСТ, АЛТ).

Редко: гепатит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

Часто: сыпь, алопеция.

Редко: ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани*

Часто: артралгия, мышечные нарушения.

Редко: рабдомиолиз.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

Часто: чувство усталости, недомогание, лихорадка.

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентраций липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала

комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может проявляться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Поступали также сообщения об аутоиммунных нарушениях (например, о случаях болезни Грейвса и аутоиммунного гепатита) на фоне иммунной реактивации; однако время их начала является более вариабельным и может иметь место через много месяцев после начала лечения (см. раздел 4.4).

Сообщалось о случаях остеонекроза, в особенности у пациентов с подтвержденными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции и длительной комбинированной антиретровирусной терапией (КАРТ). Частота данного явления неизвестна (см. раздел 4.4).

#### Дети

В исследование ARROW (COL105677) были включены 1206 ВИЧ-инфицированных пациентов детского возраста от 3 месяцев до 17 лет, из которых 669 принимали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки (см. раздел 5.1). У детей, принимавших препараты один или два раза в сутки, не было выявлено дополнительных проблем по безопасности по сравнению со взрослыми.

#### Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволит обеспечить непрерывный мониторинг отношения пользы и риска лекарственного средства.

При появлении нежелательной реакции, указанной в данной инструкции по медицинскому применению или не упомянутой в ней, пациенту рекомендуется обратиться к лечащему врачу. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

#### **4.9 Передозировка**

Применение ламивудина в очень высоких дозах при исследовании острой токсичности на животных не выявило какой-либо токсичности в отношении органов. Никаких специфических признаков или симптомов не было выявлено после острой передозировки ламивудином, кроме тех, которые перечислены как нежелательные эффекты.

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию. Возможно проведение непрерывного гемодиализа, так как ламивудин выводится из организма с помощью диализа, однако это не изучалось.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакотерапевтическая группа:** Противовирусные средства для системного применения. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AF05

## 5.1 Фармакодинамические свойства

### Механизм действия

Ламивудин является нуклеозидным производным, обладающим активностью против ВИЧ и вируса гепатита В. Он метаболизируется внутриклеточно до активной молекулы ламивудин-5'-трифосфата. Основной механизм действия заключается в обрыве цепи вирусной обратной транскриптазы. Трифосфат является селективным ингибитором ВИЧ-1- и ВИЧ-2-репликации *in vitro*; ламивудин также активен в отношении зидовудин-резистентных клинических изолятов ВИЧ.

Не наблюдалось 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 мутацией M184V рядом с активным центром обратной транскриптазы. Этот штамм выделяется как *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные режимы терапии, включающие ламивудин. Штаммы вирусов с мутацией M184V демонстрируют значительное снижение чувствительности к ламивудину и показывают меньшую репликативную активность *in vitro*. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что зидовудин-резистентные изоляты вирусов могут развить чувствительность к зидовудину, если они приобретут резистентность к ламивудину. Клиническое значение этого явления неясно.

Результаты испытаний *in vitro* позволяют предположить, что продолжение применения ламивудина в антиретровирусной схеме лечения, несмотря на появление мутации M184V, может обеспечить остаточную антиретровирусную активность (вероятно, из-за сниженной репликативной активности вируса). Клиническое значение этого явления неясно. Действительно, доступные клинические данные очень ограничены и не позволяют сделать какое-либо объективное заключение. В любом случае предпочтительным является начало терапии нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), к которым чувствительны штаммы ВИЧ, нежели продолжение терапии ламивудином. Таким образом, продолжение лечения ламивудином в случае развития мутации M184V может рассматриваться только в том случае, когда нет возможности приема каких-либо других ингибиторов обратной транскриптазы.

Мутации M184V приводят к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Зидовудин и ставудин сохраняют их антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных штаммов ВИЧ-1. Абакавир проявляет антиретровирусные свойства в отношении ламивудин-резистентных ВИЧ-1, резистентность которых обусловлена только M184V мутацией. У штаммов ВИЧ с мутациями M184V определяется <4-кратное снижение



чувствительности к диданозину; клиническое значение этого явления пока неясно. Оценка чувствительности *in vitro* не была стандартизирована и результаты могут отличаться в зависимости от методики.

*In vitro* ламивудин демонстрирует низкую цитотоксичность по отношению к периферическим лимфоцитам, по отношению к изученным лимфоцитарным и моноцитарно-макрофагальным колониям и к ряду различных клеток-предшественников красного костного мозга.

#### *Клинический опыт применения*

В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению ВИЧ-1 нагрузки и увеличению содержания CD4 клеток. Клинические данные свидетельствуют о том, что применение комбинации ламивудина и зидовудина приводит к существенному снижению риска прогрессирования заболевания и смертности.

Клинические данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия ламивудином и зидовудином задерживает появление зидовудин-резистентных штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии.

Ламивудин широко используется в комбинированной антиретровирусной терапии совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или других классов (ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы).

По результатам клинических исследований с участием детей, получавших ламивудин одновременно с другими антиретровирусными препаратами (абакавир, невирапин/эфавиренз или зидовудин), было показано, что профиль резистентности, наблюдаемый у пациентов детского возраста, аналогичен таковому, наблюдаемому у взрослых, в отношении выявленных замен в генотипе и их относительной частоты.

В клинических исследованиях у детей, получавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь одновременно с другими растворами антиретровирусных препаратов для приема внутрь, резистентность вирусов развивалась чаще, чем у детей, получавших таблетки (см. описание опыта клинического применения у детей (исследование ARROW) и раздел 5.2).

Многокомпонентные режимы антиретровирусной терапии, включающие ламивудин, эффективны в лечении пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, и пациентов, у которых выделены штаммы ВИЧ с M184V мутацией.

Продолжается исследование взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ к ламивудину *in vitro* и клиническим ответом на терапию, содержащую ламивудин.

Терапия ламивудином в дозе 100 мг 1 раз в сутки также была эффективна у взрослых с хроническим вирусным гепатитом (для получения подробной информации, см. в инструкции по медицинскому применению на Зеффикс). Однако для лечения ВИЧ

инфекции продемонстрирована эффективность только для суточной дозы ламивудина 300 мг (в комбинации с другими антиретровирусными препаратами).

Исследование применения ламивудина у пациентов с ВИЧ и сопутствующим гепатитом В отдельно не проводилось.

Применение препарата один раз в сутки (300 мг/сутки): клиническое исследование показало меньшую эффективность применения Эпивир один раз в сутки в сравнении с режимом применения препарата Эпивир два раза в сутки. Результаты были получены у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии, прежде всего у ВИЧ-инфицированных пациентов с бессимптомным протеканием заболевания (стадия А CDC).

*Дети:* в рандомизированном, многоцентровом, контролируемом исследовании с участием ВИЧ-инфицированных детей было проведено сравнение пациентов, рандомизированных для применения абакавира и ламивудина один раз в сутки и два раза в сутки. 1206 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет были включены в исследование ARROW (COL105677) и получали препарат в дозе в зависимости от массы тела в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по лечению (Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у детей, 2006 г.). После 36 недель терапии с применением абакавира и ламивудина два раза в сутки 669 пациентов, соответствующих критериям включения, были рандомизированы для продолжения приема абакавира и ламивудина два раза в сутки или перехода на режим применения один раз в сутки в течение не менее 96 недель. Следует отметить, что в данном исследовании не были получены клинические данные для детей младше одного года. Результаты суммированы в нижеприведенной таблице:

**Вирологический ответ на основании концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови менее 80 копий/мл на 48 неделе и 96 неделе при сравнении пациентов, рандомизированных для применения абакавира и ламивудина один раз в сутки и два раза в сутки в исследовании ARROW (анализ наблюдений)**

	Два раза в сутки N (%)	Один раз в сутки N (%)
<b>0-я неделя (после <math>\geq 36</math> недель терапии)</b>		
РНК ВИЧ-1 в плазме крови <80 копий/мл	250/331 (76)	237/335 (71)
Разность рисков (один раз в сутки–два раза в сутки)	-4,8% (95% ДИ от -11,5% до +1,9%), p=0,16	
<b>48-я неделя</b>		
РНК ВИЧ-1 в плазме крови <80 копий/мл	242/331 (73)	236/330 (72)
Разность рисков (один раз в сутки–два раза в сутки)	-1,6% (95% ДИ от -8,4% до +5,2%),	

5039 - 2019

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

сутки)	p=0,65	
96-я неделя		
РНК ВИЧ-1 в плазме крови <80 копий/мл	234/326 (72)	230/331 (69)
Разность рисков (один раз в сутки–два раза в сутки)	-2,3% (95% ДИ от -9,3% до +4,7%), p=0,52	

В фармакокинетическом исследовании (PENTA 15) четыре пациента с вирусологическим контролем в возрасте до 12 месяцев были переведены с применения абакавира в комбинации с ламивудином в форме раствора для приема внутрь два раза в сутки на режим применения один раз в сутки. У трех пациентов вирусная нагрузка не поддавалась определению, и у одного пациента на 48-й неделе содержание РНК ВИЧ в плазме крови составляло 900 копий/мл. У данных пациентов не наблюдались проблемы, связанные с безопасностью.

Было показано, что в группе применения комбинации абакавир + ламивудин один раз в сутки терапия была не менее эффективной, чем в группе применения препаратов два раза в сутки в соответствии с заранее определенным пределом наименьшей эффективности -12% для первичной конечной точки вирусной нагрузки менее 80 копий/мл на 48-й неделе, а также на 96-й неделе (вторичной конечной точки), и всех других протестированных пороговых значений (< 200 копий/мл, < 400 копий/мл, < 1000 копий/мл), которые попадали в пределы наименьшей эффективности. Анализ гетерогенности в подгруппах с применением препаратов два и один раз в сутки продемонстрировал отсутствие значимого влияния пола, возраста или вирусной нагрузки при рандомизации. Выводы подтверждают наименьшую эффективность, независимо от метода анализа.

На момент рандомизации для приема препарата один или два раза в сутки (0-я неделя) у пациентов, получавших таблетки, наблюдалась более высокая частота супрессии вирусной нагрузки по сравнению с пациентами, получавшими любые растворы для приема внутрь, в любой момент времени. Эти различия наблюдались в каждой из изученных возрастных групп. Это различие в частоте супрессии между таблетками и растворами сохранялось до 96-й недели при приеме препарата один раз в сутки.

**Доли пациентов, рандомизированных для приема комбинации абакавир + ламивудин один или два раза в сутки в исследовании ARROW, с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови <80 копий/мл: анализ в подгруппах в соответствии с лекарственной**

формой

50395-2019



	Два раза в сутки	Один раз в сутки
	РНК ВИЧ-1 в плазме крови <80 копий/мл n/N (%)	РНК ВИЧ-1 в плазме крови <80 копий/мл n/N (%)
0-я неделя (после 36 недель терапии)		
Любой режим приема раствора в любой момент времени	14/26 (54)	15/30 (50)
Все режимы приема таблеток в совокупности	236/305 (77)	222/305 (73)
96-я неделя		
Любой режим приема раствора в любой момент времени	13/26 (50)	17/30 (57)
Все режимы приема таблеток в совокупности	221/300 (74)	213/301 (71)

Анализы генотипической резистентности были проведены на образцах с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови > 1000 копий/мл. У пациентов, принимавших ламивудин в форме раствора в комбинации с растворами других антиретровирусных препаратов, было выявлено больше случаев резистентности, чем у пациентов, принимавших препарат в аналогичных дозах в форме таблеток. Этот результат согласуется с более низкими показателями антивирусной супрессии, наблюдаемой у данных пациентов.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### Всасывание

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. У взрослых биодоступность ламивудина составляет 80-85%. После приема внутрь среднее время ( $t_{max}$ ) достижения максимальных концентраций ( $C_{max}$ ) ламивудина составляет около 1 часа. В исследовании с участием здоровых добровольцев при терапевтической дозе 150 мг 2 раза в сутки среднее равновесное значение (коэффициент вариации)  $C_{max}$  и  $C_{min}$  для ламивудина в плазме составили 1,2 мкг/мл (24%) и 0,09 мкг/мл (27%), соответственно. Среднее значение (коэффициент вариации) AUC (площадь под кривой «концентрация-время») в течение 12 часов составило 4,7 мкг×ч/мл (18%). При терапевтической дозе 300 мг 1 раз в сутки среднее равновесное значение (коэффициент вариации)  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  и AUC<sub>24ч</sub> составили 2,0 мкг/мл (26%), 0,04 мкг/мл (34%) и 8,9 мкг×ч/мл (21%), соответственно.



5039.-2019

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Генеральный директор  
Республики Беларусь

Прием ламивудина вместе с пищей вызывал увеличение  $t_{\max}$  и снижение  $C_{\max}$  (до 47%). Однако прием пищи не влиял на общую степень всасывания ламивудина (рассчитанную на основании фармакокинетической кривой «концентрация - время»).

Совместное применение с зидовудином приводит к увеличению экспозиции зидовудина на 13% и повышению максимальных концентраций в плазме крови на 28%. Данный эффект считается несущественным для безопасности пациента и поэтому корректировки дозы не требуется.

### *Распределение*

Данные исследований показали, что при внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет 1,3 л/кг. Наблюдаемый период полувыведения ламивудина составляет 5-7 ч. Системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/ч/кг с преимущественно почечным клиренсом (более 70%) с участием катионной транспортной системы.

Фармакокинетика ламивудина линейна в пределах диапазона терапевтических доз и демонстрирует ограниченное связывание с альбумином (основным белком плазмы) (в исследованиях *in vitro* < 16% - 36% связывается с сывороточным альбумином).

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и спинномозговую жидкость (СМЖ). Через 2-4 ч после перорального приема отношение между концентрацией ламивудина в ликворе и в сыворотке крови составляет в среднем 0,12. Фактическая степень проникновения ламивудина в ЦНС и ее взаимосвязь с клинической эффективностью неизвестна.

### *Метаболизм*

Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат, имеет пролонгированный период полувыведения из клеток (16-19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы (5-7 часов). У 60 здоровых добровольцев было показано, что Эпивир в дозе 300 мг в сутки в равновесном состоянии фармакокинетически эквивалентен Эпивир в дозе 150 мг два раза в сутки по отношению к внутриклеточному трифосфату по показателям  $AUC_{24}$  и  $C_{\max}$ .

Ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде. Метаболические взаимодействия ламивудина маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (от 5 до 10%) и низкого связывания с белками плазмы крови.

### *Выведение*

Исследования на пациентах с почечной недостаточностью указывают на то, что дисфункция почек оказывает влияние на выведение ламивудина. Рекомендуемый режим дозирования для пациентов с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин представлен в разделе 4.2.

Взаимодействие с триметопримом, входящим в состав ко-тримоксазола, вызывает

5039 - 2019



увеличение воздействия ламивудина на 40% при приеме в терапевтических дозах. Корректировки дозы не требуется, за исключением пациентов с нарушением функции почек (см. разделы 4.2, 4.5). Применение ко-тримоксазола и ламивудина у пациентов с нарушением функции почек должно тщательно оцениваться.

### Особые группы пациентов

#### *Фармакокинетика у детей*

Абсолютная биодоступность (примерно 58-66%) была снижена у детей в возрасте младше 12 лет. У детей прием таблеток одновременно с таблетками других антиретровирусных препаратов обеспечивал более высокие значения  $AUC_{\infty}$  и  $C_{max}$  ламивудина в плазме крови, чем прием раствора для приема внутрь одновременно с растворами других антиретровирусных препаратов для приема внутрь. У детей, принимающих ламивудин в форме раствора для приема внутрь согласно рекомендованной схеме дозирования, экспозиция ламивудина в плазме крови находится в диапазоне значений, наблюдаемых у взрослых. У детей, принимающих внутрь таблетки ламивудина согласно рекомендованной схеме, экспозиция ламивудина в плазме крови выше, чем у детей, принимающих раствор для приема внутрь, поскольку в форме таблеток применяют более высокие дозы в мг/кг, и препарат в форме таблеток обладает более высокой биодоступностью (см. раздел 4.2). В исследованиях фармакокинетики с участием детей с применением препарата как в форме раствора для приема внутрь, так и таблеток было показано, что при приеме один раз в сутки и два раза в сутки в одной и той же общей суточной дозе обеспечиваются эквивалентные значения  $AUC_{0-24}$ .

По фармакокинетики препарата для детей младше 3 месяцев данных недостаточно. У новорожденных в возрасте 1 недели системный клиренс ламивудина при приеме внутрь снижен по сравнению с детьми старшего возраста, вероятно вследствие незрелости выделительной функции почек и вариабельности всасывания препарата. Таким образом, чтобы достичь одинаковой экспозиции для взрослых пациентов и детей, рекомендуемая доза для новорожденных составляет 4 мг/кг/сутки. Оценка клубочковой фильтрации позволяет предположить, что, чтобы экспозиция у взрослых и детей была одинакова, рекомендуемая доза для детей в возрасте от 6 недель и старше должна составлять 8 мг/кг/сутки.

Фармакокинетические данные были получены из 3 фармакокинетических исследований (PENTA 13, PENTA 15 и ФК исследование ARROW) с участием детей младше 12 лет. Данные представлены в таблице ниже:

**Суммарные данные по  $AUC$  (0–24) (мкг×ч/мл) ламивудина в плазме крови в равновесном состоянии и статистическое сравнение режимов с приемом препарата**

внутри один и два раза в сутки между исследованиями

Исследование	Возрастная группа	Ламивудин	Ламивудин	Сравнение
		8 мг/кг один раз в сутки Среднее геометрическое (95 % ДИ)	4 мг/кг два раза в сутки Среднее геометрическое (95 % ДИ)	режимов с приемом один раз в сутки и два раза в сутки Отношение средних GLS (90 % ДИ)
ФК исследование ARROW Часть 1	3–12 лет (N=35)	13,0 (11.4; 14.9)	12,0 (10.7, 13.4)	1,09 (0.979, 1.20)
PENTA 13	2–12 лет (N=19)	9,80 (8.64, 11.1)	8,88 (7.67, 10.3)	1,12 (1.03, 1.21)
PENTA 15	3–36 месяцев (N=17)	8,66 (7.46, 10.1)	9,48 (7.89, 11.40)	0,91 (0.79, 1.06)

В исследовании PENTA 15 средние геометрические значения AUC (0–24) ламивудина в плазме крови (95 % ДИ) у четырех пациентов в возрасте младше 12 месяцев, которые перешли с режима приема препарата два раза в сутки на режим приема препарата один раз в сутки (см. раздел 5.1), составляли 10.31 (6.26; 17.0) мкг×ч/мл при приеме один раз в сутки и 9.24 (4.66; 18.3) мкг×ч/мл при приеме два раза в сутки.

#### *Фармакокинетика у беременных*

После приема препарата внутри фармакокинетика ламивудина у женщин на поздних сроках беременности была сходна с таковой у небеременных женщин.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

Применение ламивудина в исследованиях токсичности на животных в высоких дозах не было связано с какой-либо серьезной токсичностью для органов. При самых высоких уровнях дозирования наблюдалось незначительное влияние на показатели функции печени и почек, а также случайное снижение массы печени. Клинически значимыми отмеченными эффектами были снижение количества эритроцитов и нейтропения.

Ламивудин не был мутагенным в бактериальных тестах, но, как и многие аналоги нуклеозидов, проявлял активность в цитогенетическом анализе *in vitro* и анализе лимфомы

5039 - 2019



мышь. Ламивудин не был генотоксичным *in vivo* в дозах, которые давали концентрации в плазме примерно в 40-50 раз выше ожидаемых клинических уровней в плазме. Поскольку мутагенная активность ламивудина *in vitro* не может быть подтверждена в тестах *in vivo*, делается вывод, что ламивудин не должен представлять генотоксическую опасность для пациентов, проходящих лечение.

В исследовании трансплацентарной генотоксичности, проведенном на обезьянах, сравнивался только зидовудин с комбинацией зидовудина и ламивудина при воздействии, эквивалентном воздействию на человека. Исследование показало, что у плодов, подвергшихся внутриутробному воздействию комбинации, сохранялся более высокий уровень включения аналога нуклеозида-ДНК в несколько органов плода, и были выявлены признаки большего укорочения теломер, чем у тех, кто подвергался воздействию только зидовудина. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Результаты долгосрочных исследований канцерогенности на крысах и мышях не показали какого-либо канцерогенного потенциала, имеющего отношение к человеку.

Исследование фертильности на крысах показало, что ламивудин не оказывал никакого влияния на мужскую или женскую фертильность.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

*Вспомогательные вещества:*

сахароза,  
пропиленгликоль,  
метилпарагидроксибензоат,  
пропилпарагидроксибензоат,  
искусственный клубничный ароматизатор,  
искусственный банановый ароматизатор,  
натрия цитрат,  
кислота лимонная (безводная),  
кислота хлористоводородная разведённая или раствор натрия гидроксида (для коррекции pH),  
вода очищенная.

### **6.2 Несовместимость**

Не применимо

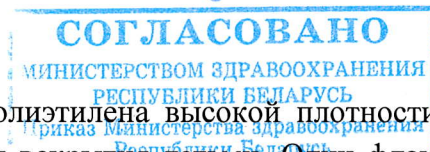
### **6.3 Срок годности (срок хранения)**

Невскрытая упаковка - 2 года. После вскрытия флакона - 30 дней.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре ниже 25°C.

5039 - 2019



## 6.5 Вид и содержимое внешней упаковки

По 240 мл препарата в матовом белом флаконе из полиэтилена высокой плотности с навинчивающимся колпачком, оснащённым защитой от вскрытия детьми. Один флакон вместе с пластмассовым дозирующим шприцем, адаптером и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

## 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## 6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK

980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

### 7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Представительства ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского, 7А – 400

Тел. +375-017-3742016

Факс +375-017-3571866

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

7049/04/09/15/17/19

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 31.12.2019

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

09.08.2021

НД РБ

5039 \ - 2019

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2022 Группа компаний ViiV Healthcare или их правообладатель.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь