

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «12» октября 2021г.
№N043634

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

Торговое наименование

Эпивир

Международное непатентованное название

Ламивудин

Лекарственная форма, дозировка

Раствор для приема внутрь, 10 мг/мл

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

Показания к применению

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

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- реакции гиперчувствительности к активному веществу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат Эпивир не рекомендуется применять в качестве монотерапии. Препарат Эпивир не следует принимать вместе с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, или лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Исследования взаимодействия проводились только на взрослых пациентах.

Вероятность метаболических взаимодействий невелика из-за ограниченного метаболизма и связывания с белками плазмы крови и почти полного почечного клиренса.

Введение триметоприма/сульфаметоксазола 160 мг/800 мг приводит к увеличению экспозиции ламивудина на 40% из-за компонента триметоприма; компонент сульфаметоксазол не взаимодействовал. Однако, если у пациента нет нарушения функции почек, коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не оказывает влияния на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. При необходимости одновременного применения препарата пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Следует избегать одновременного применения ламивудина с высокими дозами ко-тримоксазола для лечения пневмонии *Pneumocystis carinii* (PCP) и токсоплазмоза.

Следует рассмотреть возможность взаимодействия с другими лекарственными препаратами, вводимыми одновременно, особенно если основным путем элиминации является активная почечная секреция через органическую катионную транспортную систему, например, триметоприм. Другие лекарственные препараты (например, ранитидин, циметидин) выводятся только частично по этому механизму и, как было показано, не взаимодействуют с ламивудином. Аналоги нуклеозидов (например, диданозин), такие как зидовудин, не элиминируются этим механизмом и вряд ли будут взаимодействовать с ламивудином.

Умеренное увеличение C_{max} (28%) наблюдалось для зидовудина при введении вместе с ламивудином, однако общая экспозиция (AUC) существенно не изменялась. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае его комбинации в клинических условиях. Некоторые клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие между ламивудином и кладрибином. Поэтому одновременное применение ламивудина с кладрибином не рекомендуется.

Метаболизм ламивудина не включает CYP3A, что делает маловероятным взаимодействие с лекарственными средствами, метаболизируемыми этой системой (например, ингибиторы протеазы).

Совместное введение раствора сорбита (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) с однократной дозой 300 мг перорального раствора ламивудина привело к дозозависимому снижению воздействия ламивудина на 14%, 32% и 36% (AUC_{∞}) и на 28%, 52% и 55% C_{max} ламивудина у взрослых. Рекомендовано по возможности избегать длительного совместного приема препарата Эпивир с лекарственными препаратами, содержащими сорбитол или другие полиспирты осмотического действия или моносахаридные спирты (например, ксилит, маннит, лактит, мальтит). Рассмотреть

возможность более частого мониторинга вирусной нагрузки ВИЧ-1, когда невозможно избежать длительного совместного приема.

Специальные предупреждения

Хотя доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, нельзя исключать и остаточный риск. Меры предосторожности для предотвращения передачи инфекции должны приниматься в соответствии с национальным руководством.

Почечная недостаточность: у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью терминальный период полувыведения ламивудина плазмой крови увеличивается из-за снижения клиренса, поэтому дозу следует корректировать.

Тройная нуклеозидная терапия: имеются сообщения о высокой частоте вирусологической недостаточности и появлении резистентности на ранней стадии, при сочетании ламивудина с тенофовира дизопроксил фумаратом и абакавиром, а также с тенофовира дизопроксил фумаратом и диданозином в виде однократного ежедневного приема.

Оппортунистические инфекции: у пациентов, принимающих препарат Эпивир или любую другую антиретровирусную терапию, могут продолжать развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции, и поэтому они должны оставаться под пристальным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с сопутствующими ВИЧ-заболеваниями.

Панкреатит: случаи панкреатита случались редко. Однако неясно, были ли эти случаи вызваны антиретровирусным лечением или лежащим в основе ВИЧ-инфекции заболеванием. Лечение препаратом Эпивир следует немедленно прекратить при появлении клинических признаков, симптомов или лабораторных отклонений, указывающих на панкреатит.

Митохондриальная дисфункция: было продемонстрировано, что нуклеозидные и нуклеотидные аналоги *in vitro* и *in vivo* вызывают различную степень повреждения митохондрий. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-негативных младенцев, подвергшихся *внутриутробному* и/или послеродовому воздействию нуклеозидных аналогов. Основными побочными реакциями являются гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти события часто были преходящими. Редко сообщалось о поздних неврологических расстройствах (гипертонии, судорогах, ненормальном поведении). Являются ли такие неврологические расстройства преходящими или постоянными, в настоящее время неизвестно. Эти данные следует учитывать для любого ребенка, подвергшегося *внутриутробному* воздействию нуклеозидов и нуклеотидных аналогов, у которого имеются тяжелые клинические проявления неизвестной этиологии, особенно неврологические. Эти результаты не влияют на существующие

национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Вес и метаболические параметры: во время антиретровирусной терапии может произойти увеличение веса и уровня липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут частично быть связаны с борьбой с болезнями и образом жизни. Что касается липидов, то в некоторых случаях есть доказательства лечебного эффекта, тогда как в отношении увеличения веса нет убедительных доказательств, связанных с каким-либо конкретным лечением. Для мониторинга липидов и глюкозы в крови следует руководствоваться установленными рекомендациями по лечению ВИЧ. Нарушения липидов следует лечить в соответствии с клинической практикой.

Синдром иммунной реактивации: у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент назначения комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные условно-патогенные микроорганизмы и вызвать серьезные клинические состояния или обострение симптомов. Как правило, такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРТ. Релевантными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* (часто называемая РСР). Любые воспалительные симптомы должны быть оценены и при необходимости назначено лечение. Аутоиммунные расстройства (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также по сообщениям, возникают в условиях иммунной реактивации, однако сообщенное время до начала заболевания более изменчиво, и эти события могут происходить через много месяцев после начала лечения.

Заболевания печени: Если ламивудин используется одновременно для лечения ВИЧ и гепатита В, дополнительная информация, касающаяся применения ламивудина при лечении инфекции гепатита В.

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвергаются повышенному риску тяжелых и потенциально фатальных побочных эффектов со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии у пациентов с гепатитом В или С, следует учитывать также соответствующую информацию этих лекарственных средств.

При отмене Эпивир у пациентов, коинфицированных вирусом гепатита В, рекомендуется периодический мониторинг печеночных проб и маркеров репликации вируса гепатита В, так как отмена ламивудина может вызвать острое обострение гепатита.

Пациенты с уже существующей дисфункцией печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии и должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной

практикой. При наличии признаков ухудшения состояния печени у таких пациентов необходимо рассмотреть вопрос о прерывании или прекращении лечения.

Дети: В исследовании «ARROW», у детей, получавших пероральный раствор Эпивира, по сравнению с детьми, получавшими таблетированную форму, были зарегистрированы более низкие показатели вирусологического подавления и более частая вирусная резистентность.

По возможности, у детей предпочтительно использовать режим, состоящий из всех таблеток. Пероральный раствор эпивира, вводимый одновременно с лекарствами, содержащими сорбит, следует использовать только в том случае, если нельзя использовать режим, состоящий из всех таблеток, и преимущества лечения перевешивают возможные риски, включая более низкое вирусологическое подавление. Рассмотрите возможность более частого мониторинга вирусной нагрузки ВИЧ-1, когда Эпивир используется с постоянно принимаемыми сорбитолсодержащими лекарствами [например, Зиаген раствор для приема внутрь. Хотя это не изучалось, такого же эффекта можно было бы ожидать с другими осмотически действующими поли-спиртами или моносахаридными спиртами (например, ксилитом, маннитом, лактитом, мальтитом).

Остеонекроз: хотя этиология считается многофакторной (включая употребление кортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, более высокий индекс массы тела), случаи аваскулярного некроза были зарегистрированы, особенно у пациентов с прогрессирующим ВИЧ-заболеванием и/или длительным воздействием комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ). Пациентам следует посоветовать обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах, скованность суставов или затруднение движений.

Важная информация о вспомогательных веществах

Больным сахарным диабетом следует знать о том, что данный препарат содержит в составе каждой дозы (150 мг = 15 мл) 3 г сахарозы.

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или недостаточностью сахаразы-изомальтазы не следует принимать это лекарство.

Препарат Эпивир содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызвать аллергические реакции (возможно, отложенные).

Во время беременности или лактации

Большое количество данных (более 1000 результатов первого триместра и более 1000 результатов второго и третьего триместров воздействия у беременных женщин) указывают на отсутствие пороков развития и фето/неонатального эффекта.

Для пациентов, ко-инфицированных гепатитом, которые получают лечение ламивудином и впоследствии беременеют, следует учитывать возможность рецидива гепатита при прекращении приема ламивудина.

Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у младенцев, подвергшихся внутриутробному и/или послеродовому воздействию аналогов нуклеозидов.

После перорального приема ламивудин выводился с грудным молоком в концентрациях, аналогичных концентрациям, обнаруженным в сыворотке крови.

ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется ни при каких обстоятельствах кормить грудью своих младенцев, чтобы избежать передачи ВИЧ.

Фертильность

Доклинические исследования показали, что ламивудин не оказывает влияния на фертильность.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования по влиянию на способность управлять автомобилем и использовать оборудование не проводились. Следует соблюдать общепринятые меры предосторожности при управлении транспортным средством или работе с движущимися механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Взрослые, подростки и дети (весом не менее 25 кг):

Рекомендуемая доза препарата Эпивир составляет 300 мг в сутки. Он может быть введен либо в виде 150 мг (15 мл) два раза в сутки, либо в виде 300 мг (30 мл) один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Дети в возрасте от одного года: рекомендуемая доза составляет 0,5 мл/кг (5 мг/кг) два раза в день или 1 мл/кг (10 мг/кг) один раз в день.

Дети в возрасте от трех месяцев до одного года: рекомендуемая доза составляет 0,5 мл/кг (5 мг/кг) два раза в день. Если режим два раза в день невозможен, можно рассмотреть режим один раз в день (10 мг/кг /день).

Дети до трех месяцев: имеющихся ограниченных данных недостаточно, чтобы предложить конкретные рекомендации по дозировке.

Пожилые люди: конкретных данных нет; однако этой возрастной группе рекомендуется проявлять особую осторожность из-за возрастных изменений, таких как снижение функции почек и изменение гематологических параметров.

Почечная недостаточность: концентрация ламивудина повышается у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью вследствие снижения клиренса. Поэтому дозу следует корректировать.

Таблица 1. Рекомендации по дозированию – взрослые, подростки и дети (весом не менее 25 кг):

| <u>Клиренс креатинина (мл/мин)</u> | <u>Первая доза</u> | <u>Поддерживающая доза</u> |
|---|--|--|
| <u>≥50</u> | <u>300 мг (30 мл) или 150 мг (15 мл)</u> | <u>300 мг (30 мл) один раз в сутки или 150 мг (15 мл) два раза в сутки</u> |
| <u>От 30 до <50</u> | <u>150 мг (15 мл)</u> | <u>150 мг (15 мл) один раз в сутки</u> |
| <u>От 15 до <30</u> | <u>150 мг (15 мл)</u> | <u>100 мг (10 мл) один раз в сутки</u> |
| <u>От 5 до <15</u> | <u>150 мг (15 мл)</u> | <u>50 мг (5 мл) один раз в сутки</u> |
| <u><5</u> | <u>50 мг (5 мл)</u> | <u>25 мг (2,5 мл) один раз в сутки</u> |

Данные о применении ламивудина у детей с нарушением функции почек отсутствуют. Исходя из предположения, что клиренс креатинина и клиренс ламивудина коррелируют у детей так же, как и у взрослых, рекомендуется снижать дозировку у детей с нарушением функции почек в соответствии с клиренсом креатинина в той же пропорции, что и у взрослых. Пероральный раствор Эпивир 10 мг/мл может быть наиболее подходящим препаратом для достижения рекомендуемой дозы у детей с нарушением функции почек в возрасте не менее 3 месяцев и массой тела менее 25 кг.

Таблица 2. Рекомендации по дозированию – дети в возрасте не менее 3 месяцев и весом менее 25 кг:

| <u>Клиренс креатинина (мл/мин)</u> | <u>Первая доза</u> | <u>Поддерживающая доза</u> |
|---|---|---|
| <u>≥50</u> | <u>10 мг/кг массы тела или 5 мг/кг массы тела</u> | <u>10 мг/кг массы тела один раз в сутки или 5 мг/кг массы тела два раза в сутки</u> |
| <u>От 30 до <50</u> | <u>5 мг/кг массы тела</u> | <u>5 мг/кг массы тела один раз в сутки</u> |
| <u>От 15 до <30</u> | <u>5 мг/кг массы тела</u> | <u>3,3 мг/кг массы тела один раз в сутки</u> |
| <u>От 5 до <15</u> | <u>5 мг/кг массы тела</u> | <u>1,6 мг/кг массы тела один раз в сутки</u> |
| <u><5</u> | <u>1,6 мг/кг массы тела</u> | <u>0,9 мг/кг массы тела один раз в сутки</u> |

Данные, полученные у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью, показывают, что фармакокинетика ламивудина существенно не зависит от печеночной дисфункции. Исходя из этих данных, у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется, если только она не сопровождается нарушением функции почек.

Способ применения

Препарат Эпивир можно принимать как с пищей, так и без нее.

Препарат Эпивир также доступен в виде таблеток для пациентов, которые весят не менее 14 кг. Пациенты, переходящие с таблеток ламивудина на пероральный раствор ламивудина, должны следовать рекомендациям по дозированию, специфичным для данного препарата.

Длительность лечения

Длительность применения препарата определяется лечащим врачом.

Пациенты, переходящие с режима дозирования два раза в сутки на режим дозирования один раз в сутки, должны принимать рекомендуемую дозу один раз в сутки (как описано выше) примерно через 12 часов после последней дозы два раза в сутки, а затем продолжать принимать рекомендуемую дозу один раз в сутки (как описано выше) примерно каждые 24 часа. При переходе обратно на двухразовый режим пациенты должны принимать рекомендуемую двухразовую дозу примерно через 24 часа после последней однократной суточной дозы.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: введение ламивудина в очень высоких дозах в острых доклинических исследованиях не привело к органотоксичности. Имеются ограниченные данные о последствиях острой передозировки для человека, не сообщалось о смертельных случаях. После подобной передозировки не было выявлено никаких специфических признаков или симптомов.

Неотложные процедуры: проведение симптоматической терапии.

Поскольку ламивудин поддается диализу, можно использовать непрерывный гемодиализ, хотя данные отсутствуют.

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Во время терапии ВИЧ-инфекции препаратом Эпивир сообщалось о следующих побочных реакциях. Рассматриваемые побочные реакции, по крайней мере возможно связанные с лечением, перечислены ниже в разбивке по организму система, класс органа и абсолютная частота. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$)

- <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи), частота неизвестна (частота не может быть оценена).

Часто (\geq от 1/100 до < 1/10):

- головная боль, бессонница
- кашель, назальные симптомы
- тошнота, рвота, боль в животе или судороги, диарея
- сыпь, алопеция
- артралгия, мышечные расстройства
- усталость, недомогание, лихорадка

Нечасто (\geq от 1/1000 до < 1/100):

- нейтропения и анемия (иногда тяжелая), тромбоцитопения
- транзиторное повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ)

Редко (\geq 1/10 000 - <1/1000):

- панкреатит, повышение уровня сывороточной амилазы
- гепатит
- ангионевротический отек
- рабдомиолиз

Очень редко (<1/10 000):

- истинная эритроцитарная аплазия (прекращение приема ламивудина приводит к нормализации гематологических показателей у пациентов с подозрением на ламивудин-индуцированную истинную эритроцитарную аплазию)
- периферическая невропатия (или парестезия)
- лактоацидоз

Комбинированная антиретровирусная терапия связана с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

<http://www.ndda.kz>

Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с лечащим врачом. Данная рекомендация

распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности ЛП.

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

1 мл препарата содержит:

активное вещество – ламивудин 10 мг;

вспомогательные вещества: сахароза, пропиленгликоль, натрия цитрат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, кислота лимонная безводная, ароматизатор искусственный клубничный, ароматизатор искусственный банановый, натрия гидроксид, кислота хлороводородная, вода очищенная.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета с фруктовым запахом.

Форма выпуска и упаковка

По 240 мл во флаконы из полиэтилена высокой плотности с навинчивающимся колпачком, оснащенным защитой от вскрытия детьми.

По 1 флакону вместе с адаптером, дозирующим шприцом и инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года; период применения после вскрытия флакона – 30 дней.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

Missisauga Road, Missisuga Ontario Canada, 89, L5N,6L4

Держатель регистрационного удостоверения

Виив Хелзкеа ЮЛС, Канада

245 Boulevard Armand-Frappier Laval, Quebec, H7V 4A71

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

Адреса электронной почты: kz.safety@gsk.com (безопасность),
kaz.med@gsk.com (жалобы на качество, запросы медицинской
информации)