УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «05» 06 2024 г.
№ N075289 _____

Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование
Эпивир®

Международное непатентованное название
Ламивудин

Лекарственная форма, дозировка
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

Фармакотерапевтическая группа
Противоинфекционные препараты для системного использования. Противовирусные препараты 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.
- детский возраст до 6 лет (рекомендуется применение раствора для приема внутрь)

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 у взрослых пациентов.

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).

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 инфекцвесии: 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.

Лактоацидоз: лактоацидоз, обычно связанный с гепатомегалией и стеатозом печени, сообщался в отношении применения аналогов нуклеозидов. Ранние симптомы (симптоматическая гиперлактатемия) включают легкие расстройства пищеварения (тошнота, рвота и боль в животе), неспецифическое недомогание, потерю аппетита, потерю веса, респираторные симптомы (учащенное и/ или тяжелое дыхание) или неврологические симптомы (в том числе двигательная слабость).
Лактоацидоз имеет высокую смертность и может быть связан с панкреатитом, печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью.
Лактоацидоз обычно возникает через несколько месяцев лечения.
Лечение аналогами нуклеозидов следует прекратить при проявлении симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза или лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровня аминотрансферазы.
Следует соблюдать осторожность при назначении аналогов нуклеозидов всем пациентам (особенно женщинам с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска печеночной недостаточности и стеатозом печени, включая прием некоторых лекарственных препаратов и алкоголя. Сообщалось о случаях лактоацидоза, иногда со смертельным исходом, обычно связанного с тяжелой гепатомегалией и стеатозом печени при применении аналогов нуклеозидов.
Для пациенты с гепатитом С, принимающих лечение альфа-интерфероном и рибавирином лактоацидоз может представлять особый риск.

Следует внимательно наблюдать за пациентами из группы повышенного риска.

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.

Липодистрофия: Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением липидов в организме (липодистрофия) у пациентов с ВИЧ, включая потерю периферического и лицевого подкожного жира, увеличение внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофию груди и накопление жира в дорсоцервикальной области (буйволиный горб). Длительность воздействия данных явлений в настощее время неизвестны, так как данные о механизме неполны. Была высказана гипотеза о связи между висцеральным липоматозом, ингибиторами протеазы (ИП), липоатрофией и ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) - аналогами нуклеозидов. Более высокий риск липодистрофии был связан с индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст, продолжительной антиретровирусной терапии, и связанными с ней метаболическими нарушениями. Клиническое обследование должно включать оценку физических признаков перераспределения липидов. Следует рассмотреть возможность измерения липидов и глюкозы крови. Нарушения распределения липидов следует лечить в соответствии с клинической картиной.

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 PCP). 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 (см. ОХЛП препарата Зеффикс).

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 учитыватьтакже 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 (см. ОХЛП препарата Зеффикс).

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.

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.

Применение в педиатрии

Имеются ограниченные фармакокинетические данные для пациентов в возрасте до трех месяцев.

Дети, получающие пероральный раствор ламивудина в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования, достигают экспозиции ламивудина в плазме крови в пределах значений, наблюдаемых у взрослых. Дети, получающие ламивудин перорально в таблетках в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования, достигают более высокой

экспозиции ламивудина в плазме крови, чем дети, получающие пероральный раствор, поскольку более высокие дозы мг/кг вводятся вместе с таблетированной формой и таблетированная форма обладает более высокой биодоступностью.

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. Препарат Эпивир® можно применять во время беременности, если это клинически необходимо.

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.

Поскольку ламивудин и вирус проникают в грудное молоко, матерям, принимающим препарат Эпивир®, не рекомендуется кормить грудью своих младенцев. 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 два раза в сутки, либо в виде 300 мг один раз в сутки. Таблетка 300 мг подходит для применения только при режиме приема один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Дети в возрасте от трех месяцев (весом менее 25 кг): рекомендуемая доза составляет 0,4 мл/кг массы тела (4 мг/кг массы тела) два раза в сутки. Если

режим приема два раза в сутки неосуществим, можно рассмотреть режим один раз в сутки 1 мл/кг (8 мг/кг массы тела/сутки) до максимальной суточной дозы 300 мг (30 мл).

Дети в возрасте до трех месяцев: ограниченные доступные данные недостаточны для того, чтобы предложить конкретные рекомендации по дозировке.

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):

Клиренс креатинина (мл/мин)	**Первая доза**	**Поддерживающая доза**
≥50	300 мг или 150 мг	300 мг один раз в сутки или 150 мг два раза в сутки
От 30 до <50	150 мг	150 мг один раз в сутки
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

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:

Клиренс креатинина (мл/мин)	**Первая доза**	**Поддерживающая доза**
≥50	10 мг/кг массы тела или 5 мг/кг массы тела	10 мг/кг массы тела один раз в сутки или 5 мг/кг массы тела два раза в сутки

От 30 до <50	5 мг/кг массы тела	5 мг/кг массы тела один раз в сутки
От 15 до <30	5 мг/кг массы тела	3.3 мг/кг массы тела один раз в сутки
От 5 до <15	5 мг/кг массы тела	1,6 мг/кг массы тела один раз в сутки
<5	1,6 мг/кг массы тела	0,9 мг/кг массы тела один раз в сутки

Печеночная недостаточность: 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

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.

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 доклинических исследованиях не привело к органотоксичности. После острой передозировки не было выявлено никаких специфических признаков или симптомов за исключением перечисленных нежелательных реакций.

Неотложные процедуры: проведение симптоматической терапии.

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

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат

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

В 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 (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая единичные сообщения.

Часто

- головная боль, бессонница
- 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

- 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

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.
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
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 внешнего вида, запаха, вкуса

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

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.

Срок хранения

5 лет

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Delpharm Poznan Spolka Akcyjna

Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Польша

Тел.: +48 61 860 12 00

e-mail: www.gsk.com

Держатель регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Великобритания

Номер телефона: +44 (0) 20 8380 6200

Адрес электронной почты: www.viivhealthcare.com

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 «Registrarius»

Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29

Тел.: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: safety_kz@smart-pharma.group