

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата
ЭПИВИР ТриТиСи (EPIVIR 3ТС)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Эпивир ТриТиСи

Международное непатентованное название: Ламивудин

Химическое название: [(2R-цис)-4-амино-1-(2R-гидроксиметил [1,3] оксатиолан-5S-1ил)-1Н-пиримидин-2-он.

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь 10 мг/мл.

Состав препарата: действующее вещество: ламивудин 10 мг/мл.

Вспомогательные вещества: сахароза, пропиленгликоль, метилпарагидроксибензоат (метилгидроксибензоат), пропилпарагидроксибензоат (пропилгидроксибензоат), искусственный клубничный ароматизатор, искусственный банановый ароматизатор, натрия цитрат, кислота лимонная (безводная), кислота хлористоводородная разведённая или раствор натрия гидроксида, вода очищенная.

Описание: прозрачный раствор от бесцветного до светло-жёлтого цвета со слабым фруктовым запахом.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.

Код АТХ: [J05AF05]

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Ламивудин является высокоэффективным избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Препарат также активен в отношении штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину.

Ламивудин метаболизируется внутриклеточно до 5'-трифосфата, период полувыведения которого из клеток составляет 16-19ч. Ламивудин-5'-трифосфат является слабым ингибитором РНК- и ДНК-зависимой обратной транскриптазы ВИЧ. Основным механизмом его действия заключается в обрыве цепи в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Было показано, что ламивудин оказывает аддитивный или синергический эффект по отношению к другим противовирусным препаратам, прежде всего к зидовудину, угнетая репликацию ВИЧ в культуре клеток.

Ламивудин не влияет на процессы метаболизма клеточного дезоксирибонуклеотида, в связи с чем он оказывает слабый эффект на клетки млекопитающих и содержание митохондриальной ДНК.

В исследованиях *in vitro* ламивудин проявляет низкую цитотоксичность в отношении лимфоцитов периферической крови, лимфоцитарных и моноцитарно-макрофагальных клеточных линий и ряду других стволовых клеток костного мозга. Обладает более высоким (по сравнению с зидовудином) терапевтическим индексом. Резистентность к ВИЧ-1 развивается у пациентов, получающих антиретровирусную терапию с включением в нее ламивудина, в результате появления изменений в M184V сайте, который тесно связан с активным сайтом вирусной обратной транскриптазы. Штаммы ВИЧ-1 с M 184V мутациями характеризуются сниженной чувствительностью к ламивудину и способностью к репликации *in vitro*.

In vitro штаммы ВИЧ, устойчивые к зидовудину, могут приобрести к нему чувствительность в случае одновременного развития резистентности к ламивудину.

Клиническая значимость этого явления не установлена.

Перекрестная резистентность, обусловленная изменениями M184V обратной транскриптазы ВИЧ, существует только внутри группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы,

Зидовудин, ставудин и абакавир сохраняют свою активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину. У штаммов с M184V мутациями определяется не более, чем 4-кратное, снижение чувствительности к диданозину и зальцитабину, клиническая значимость которого не известна.

Ламивудин способен уменьшать концентрацию ВИЧ-1 в крови и увеличивать содержание клеток CD₄, а в комбинации с зидовудином или с зидовудином и другими препаратами значительно снижает риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и летального исхода.

У штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов, получавших Эпивир, отмечалось снижение чувствительности к ламивудину.

Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, задерживает развитие резистентности штаммов ВИЧ к зидовудину.

Ламивудин широко применяется в составе антиретровирусной комбинированной терапии вместе с другими ингибиторами обратной транскриптазы или препаратами из других групп (ингибиторы протеаз, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы).

Комбинированная антиретровирусная терапия с включением ламивудина является эффективной при M184V мутациях ВИЧ.

Взаимосвязь между чувствительностью ВИЧ к ламивудину *in vitro* и клинический эффектом терапии не установлена.

Фармакокинетика

Абсорбция: 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. При назначении в терапевтических дозах (4 мг/кг/сутки в два приема с интервалом в 12 часов) C_{max} составляет 1-1,9 мкг/мл. Назначение двух таблеток в дозе 150 мг эквивалентно назначению одной таблетке в дозе 300 мг, с учетом площади под кривой концентрация зидовудина в плазме – время. (AUC , C_{max} и t_{max}).

Прием ламивудина вместе с пищей вызывал увеличение t_{max} и снижение C_{max} (до 47 %). Однако, прием пищи не влиял на общую степень абсорбции ламивудина (рассчитанную на основании фармакокинетической кривой «концентрация — время»), поэтому корректировки дозы не требуется при приеме с пищей.

Метаболизм и элиминация: В среднем системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/кг/ч. Препарат выводится преимущественно почками (более 70%) путем активной канальцевой секреции, а также путем метаболизма в печени (менее 10%).

Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат имеет

продолженный период полувыведения из клеток (16-19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы (5-7 часов). Было показано, что Эпивир в дозе 300 мг в сутки в равновесном состоянии фармакокинетических параметров эквивалентен Эпивиру ТриТиСи в дозе 150 мг два раза в сутки по показателям AUC₂₄ и C_{max}.

Нарушение функции почек: У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме повышена, так как его выведение из организма замедлено. У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин доза должна быть снижена.

Нарушение функции печени: Фармакокинетика ламивудина значительно не нарушена при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности.

Дети: В целом фармакокинетика ламивудина у детей мало отличается от таковой у взрослых. Однако у детей младше 12 лет отмечается снижение биодоступности приблизительно до 55-65%. У детей младшего возраста наблюдаются высокие значения системного клиренса, которые снижаются с возрастом и достигают к 12 годам таких же значений, как у взрослых. В связи с этим рекомендуемая доза для детей составляет 4 мг/кг 2 раза в сутки, что соответствует дозе для взрослых по 150 мг 2 раза в сутки.

По фармакокинетике препарата для детей младше 3 месяцев данных недостаточно. У новорожденных в возрасте 1 неделя, вследствие незрелости выделительной функции почек и вариабельности всасывания препарата, системный клиренс ламивудина при приеме внутрь снижен по сравнению с детьми от 3 мес. до 12 лет, поэтому рекомендуемая доза для них составляет 2 мг/кг 2 раза в сутки. Для новорожденных старше 1 недели доза не установлена.

Пациенты пожилого возраста: Нет данных по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет.

Беременность: Фармакокинетика ламивудина у женщин на поздних сроках беременности не отличается от таковой вне беременности. Ламивудин проходит плацентарный барьер у людей, концентрации препарата в сыворотке младенцев идентичны концентрациям в материнской сыворотке и в сыворотке пуповинной крови при рождении.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ВИЧ-инфекции (в составе комбинированной терапии) у взрослых и детей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к ламивудину или любому компоненту препарата.

Детский возраст младше 3 мес. (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью - почечная недостаточность, панкреатит (в т.ч. в анамнезе), периферическая нейропатия, беременность, период лактации.

Ламивудин следует применять при беременности лишь в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В грудном молоке ламивудин определяется в таком же количестве, как и в сыворотке (1-8 мкг/мл), поэтому женщинам, принимающим Эпивир ТриТиСи, кормить ребенка грудью не рекомендуется.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность: В настоящее время имеются ограниченные данные о безопасности ламивудина для беременных женщин и внутриутробного развития плода.

Исследования на беременных женщинах подтвердили способность ламивудина проникать через плацентарный барьер. Вопрос о возможности применения ламивудина у беременных женщин можно рассматривать только в тех случаях, когда польза такой терапии для матери превышает ее риск для плода. Результаты исследований на животных не всегда дают возможность спрогнозировать ответ человека на тот или иной препарат, однако следует отметить, что данные экспериментов на кроликах, получавших ламивудин, свидетельствуют о риске ранней потери эмбриона.

Имеются сообщения о небольших и транзиторных повышениях уровней сывороточного лактата, которые могут быть обусловлены дисфункцией митохондрий, у новорожденных и младенцев, подвергавшихся *in utero* или перинатально воздействию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Клиническая значимость транзиторного повышения уровня сывороточного лактата не известна. Имеются также очень редкие сообщения о задержке развития, судорожных припадках и иных неврологических нарушениях. Следует отметить, однако, отсутствие подтверждения причинно-следственной связи между такими нарушениями и *in utero* или перинатальным воздействием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Эти данные не требуют коррекции современных рекомендаций, касающихся использования антиретровирусных препаратов у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Лактация: Специалисты рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности воздерживаться от грудного вскармливания для предотвращения передачи ВИЧ от матери к ребенку. После приема внутрь ламивудина его концентрации в грудном молоке были сходны с таковыми в сыворотке (1-8 мкг/мл). Поскольку в грудное молоко проникают и ламивудин и ВИЧ, женщинам, получающим Эпивир, рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение Эпивиром ТриТиСи должен проводить врач, имеющий опыт ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Эпивир ТриТиСи можно принимать независимо от приема пищи.

Раствор Эпивир ТриТиСи для приема внутрь предназначен для детей и пациентов, которым трудно проглатывать таблетки.

Взрослые и подростки старше 12 лет: Раствор для приема внутрь: суточная доза 300 мг (30 мл), которая может быть назначена по 150 мг (15 мл) два раза в сутки или 300 мг (30 мл) однократно.

Дети: Младше 3 месяцев. Данных недостаточно для рекомендации дозировок в этой возрастной категории.

От 3 месяцев до 12 лет: по 4 мг/кг 2 раза в сутки, максимальная суточная доза составляет 300 мг.

Почечная недостаточность: Рекомендуется снижение дозы ламивудина у пациентов со значением клиренса креатинина менее 50 мл/мин.

В таблице представлены данные по дозировке ламивудина в зависимости от значений клиренса креатинина. При приеме Эпивира ТриТиСи в таблетках у пациентов в возрасте от 3 месяцев до 12 лет рекомендуется такая же величина снижения дозы препарата в зависимости от значения клиренса креатинина, как у взрослых.

Индивидуальный подбор дозы Эпивира ТриТиСи в таблетках при почечной

недостаточности у взрослых и подростков старше 12 лет.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первая доза	Поддерживающая доза
30-<50	150 мг	150 мг один раз в сутки
<30	Рекомендуемые дозы составляют менее 150 мг, поэтому показано назначение Эпивира в виде раствора для приема внутрь	

Индивидуальный подбор дозы раствора Эпивир ТриТиСи для приема внутрь при почечной недостаточности у взрослых и подростков старше 12 лет.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первая доза	Поддерживающая доза
30-<50	150 мг (15 мл)	150 мг (15 мл) один раз в сутки
15-<30	150 мг (15 мл)	100 мг (10 мл) один раз в сутки
5-<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

Индивидуальный подбор дозы раствора Эпивира ТриТиСи для приема внутрь при почечной недостаточности у детей от 3 месяцев до 12 лет.

Клиренс креатинина (мл/мин)		
30-<50	4 мг/кг	4 мг/кг один раз в сутки
15-<30	4 мг/кг	2,6 мг/кг один раз в сутки
5-<15	4 мг/кг	1,3 мг/кг один раз в сутки
< 5	1,3 мг/кг	0,7 мг/кг один раз в сутки

Печеночная недостаточность: При средней и тяжелой степени печеночной недостаточности коррекции дозы ламивудина не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается почечной недостаточностью.

Применение у пожилых пациентов: Специальных данных не существует, однако следует проявлять особое внимание к данной группе больных из-за возрастного снижения выделительной функции почек и изменений показателей крови.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Описанные ниже побочные эффекты отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином, как в качестве монотерапии, так и при его сочетании с другими антиретровирусными препаратами. Однако, в отношении многих побочных эффектов не ясно, вызваны ли они лекарственными препаратами или являются осложнениями самой ВИЧ-инфекции.

Предложена следующая классификация побочных эффектов в зависимости от частоты встречаемости: очень типичные (> 1/10), типичные (>1/100, <1/10), нетипичные (>1/1000, <1/100), редкие (> 1/10000, <1/1000), очень редкие (<1/10000).

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы: Нечастые:

нейтропения, анемия, тромбоцитопения, очень редкие: эссенциальная апластическая анемия.

Метаболические и нутрициальные нарушения: перераспределение/накопление жировой ткани. Частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Нарушения со стороны нервной системы: Частые: Головная боль, очень редкие: парестезии. Имеются сообщения о периферической нейропатии, однако ее связь с терапией ламивудином не ясна.

Нарушения со стороны ЖКТ: Частые: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, редкие: панкреатит, связь которого с лечением ламивудином не установлена. Повышение уровней сывороточной амилазы.

Гепатобилиарные нарушения: Нечастые: транзиторное повышение уровней печеночных ферментов (АСТ, АЛТ).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: Частые: сыпь, алопеция.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: Частые; артралгия, мышечные поражения, редкие: рабдомиолиз.

Нарушения общего характера: Частые: усталость, общее недомогание, лихорадка.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются немногочисленные данные о последствиях острой передозировки ламивудина у человека. После передозировки летальных случаев не зарегистрировано, и состояние всех пациентов нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов передозировки ламивудина не описано.

Рекомендуется контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию, возможно проведение непрерывного гемодиализа, так как ламивудин выводится из организма с помощью диализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

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.

Ламивудин выводится из организма преимущественно с помощью системы транспорта органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействия, ламивудина с препаратами, имеющими такой же механизм выведения, например с триметопримом. Другие препараты (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином.

При одновременном назначении ламивудина и зидовудина отмечается умеренное повышение максимальной концентрации последнего (на 28%), однако АUC (площадь под кривой «концентрация зидовудина в плазме - время») не изменялась. Зидовудин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ламивудина.

Одновременный прием ламивудина и триметоприма/сульфаметоксазола 160/800 мг (ко-тримоксазола) приводит к увеличению экспозиции ламивудина на 40%. Однако, при отсутствии почечной недостаточности коррекции дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола. Не изучено взаимодействие ламивудина с высокими дозами, ко-

тримоксазола, назначаемого для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза.

При одновременном назначении ламивудина и залцитабина ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование последнего. В связи с этим данная комбинация препаратов не рекомендуется.

Лекарственные средства, которые выводятся преимущественно посредством активного транспорта органических анионов или путем клубочковой фильтрации, повидимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудивом. Фармакокинетического взаимодействия при сочетании ламивудина с альфа-интерфероном или с иммунодепрессантами (например, циклоспорином А) не наблюдается (специальных исследований не проводилось).

Одновременный прием диданозина, пентамидина, сульфаниламидов и этанола повышает риск развития панкреатита.

Дапсон, диданозин, изониазид и ставудин повышают риск развития периферической невропатии.

Назначение в сочетании с ретровирусом замедляет появление зидовудинустойчивых штаммов у больных, которые ранее не получали антиретровирусную терапию.

Отмечается синергизм с другими лекарственными средствами против ВИЧ (особенно зидовудина), в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение Эпивира ТриТиСи в качестве монотерапии не рекомендуется. При лечении пациентов с сахарным диабетом следует учитывать, что в дозировке раствора Эпивира ТриТиСи содержится около 3 г. сахарозы.

Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе Эпивиром ТриТиСи, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

У пациентов, получающих Эпивир ТриТиСи или другие антиретровирусные препараты могут развиваться оппортунистические инфекции или другие осложнения, поэтому они должны находиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции. *Почечная недостаточность.* У пациентов получающих ламивудин с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме повышается, вследствие снижения клиренса препарата, что требует коррекции дозы.

У пациентов, принимавших Эпивир, описаны редкие случаи развития *панкреатита*. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или самой ВИЧ-инфекцией. Лечение Эпивиром необходимо прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита.

Молочнокислый ацидоз/тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией: при лечении ВИЧ-инфекции антиретровирусными нуклеозидными аналогами в виде монотерапии или комбинированной терапии, включая ламивудин, может возникать молочнокислый ацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией, которые изредка приводят к летальному исходу. Большинство таких случаев имеют место у женщин. Необходимо соблюдать осторожность при лечении Эпивиром всех пациентов и в особенности тех, у кого имеются факторы риска поражения печени. В случае обнаружения клинических или лабораторных признаков, указывающих на молочнокислый ацидоз или токсическое поражение печени, лечение Эпивиром необходимо приостановить.

Перераспределение жира: У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, возникает перераспределение/накопление жировой ткани, включая центральное ожирение, отложение жира в области остистых отростков 6-7 шейных позвонков, похудание конечностей и лица, увеличение молочных желез, повышение уровней сывороточных липидов и глюкозы крови.

Хотя один или несколько из перечисленных выше побочных эффектов, связанных с общим синдромом, который часто называют липодистрофией, могут вызывать все препараты классов "ингибиторы протеазы" и "нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы", данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти побочные эффекты.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию; например стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно синергичную роль.

Отдаленные последствия указанных побочных эффектов в настоящее время неизвестны.

Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани. Следует измерять уровни сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

Пациенты с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита В: Результаты клинических исследований и постмаркетинговый опыт свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В при отмене Эпивира возникают клинические или лабораторные признаки обострения гепатита, которые могут иметь тяжелые последствия для пациентов с декомпенсацией функции печени. В случаях отмены Эпивира у ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующим гепатитом В необходимо проводить периодический мониторинг функциональных печеночных проб и маркеров репликации вируса гепатита В (HBV).

Профилактика после случайного заражения ВИЧ: Согласно международным рекомендациям, при случайном заражении через ВИЧ-инфицированную кровь, необходимо срочно в течение 1-2 часов от момента заражения назначить комбинированную терапию Ретровиром и Эпивиром ТриТиСи. В случае высокого риска заражения в схему лечения должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеаз. Профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, сероконверсия все же может произойти.

Влияние на способность управлять автомобилем/механизмами: Следует принимать во внимание общее состояние пациента, а также характер побочных эффектов ламивудина.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 240 мл препарата в матовом белом флаконе из полиэтилена высокой плотности (HDPE) с навинчивающимся колпачком, оснащённым защитой от вскрытия детьми. По одному флакону вместе с адаптером, дозирующим шприцем и инструкцией по применению в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

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

Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре ниже 25°C. Хранить в недоступном от детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ГлаксоСмитКляйн Инк. / GlaxoSmithKline Ink.

Канада, L5N 6L4, Онтарио, г. Миссисога, Миссисога Роад Норт, 7333 /
7333, Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, L5N 6L4, Canada

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ В РФ

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04