

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата **ЛАМИВУДИН**

Регистрационный номер: ЛП-005609

Торговое наименование: Ламивудин

Международное непатентованное наименование: ламивудин

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь

Состав:

1 мл препарата содержит:

Действующее вещество: ламивудин – 10,00 мг.

Вспомогательные вещества: сахара – 200,00 мг; пропиленгликоль – 20,00 мг; натрия цитрат дигидрат – 11,00 мг; лимонной кислоты моногидрат – 1,10 мг; ароматизатор персиковый – 0,30 мг; ароматизатор клубничный – 0,30 мг; цетилпиридина хлорид – 0,11 мг; динатрия эдетата дигидрат – 0,11 мг; вода очищенная – до 1 мл.

Описание: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета со слабым характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код ATХ: J05AF05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ламивудин – аналог нуклеозидов, обладающий активностью в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вируса гепатита В (НВ). Ламивудин подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием активного производного – ламивудина 5'-трифосфата. Основной механизм его действия – блокирование синтеза цепи в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Трифосфат обладает селективной ингибирующей активностью в отношении репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro*, а также активностью в отношении резистентных к зидовудину клинических изолятов ВИЧ. Не наблюдалось антагонистические эффекты *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин и зидовудин).

Резистентность

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена заменой аминокислоты M184V вблизи активного центра вирусной обратной транскриптазы (ОТ). Данный вариант мутации встречается как в условиях *in vitro*, так и у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включающую ламивудин. При мутации M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и уменьшается способность вируса к репликации *in vitro*. В исследованиях *in vitro* было установлено, что резистентные к зидовудину изолятам вируса могут становиться чувствительными к его действию, если у этих изолятов одновременно развивается резистентность к ламивудину. Однако клиническое значение этих данных до настоящего времени не определено.

Данные *in vitro*, как правило, указывают на то, что продолжение применения ламивудина в составе антиретровирусной терапии, несмотря на развитие мутации M184V, может привести к появлению стойкой антиретровирусной активности (вероятно, в результате мутации M184V, полученной в присутствии зидовудина). Клиническая значимость этих результатов не установлена. В действительности, доступные клинические данные очень ограничены и не позволяют сделать однозначный вывод о этой области. В любом случае, начало применения НИОТ, к которым вирус все еще чувствителен, всегда должно быть более предпочтительным, чем продолжение терапии ламивудином. Таким образом, продолжение терапии ламивудином, несмотря на появление мутации M184V, следует рассматривать только в случае отсутствия других активных НИОТ.

Мутации OT M184V приводят к перекрестной резистентности только к антиретровирусным препаратам класса нуклеозидных ингибиторов. Зидовудин и ставудин сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину и обладающих только мутацией M184V. Штаммы с мутацией OT M184V демонстрируют менее чистое снижение чувствительности к диданозину; клиническое значение этих данных неизвестно. Тесты на чувствительность *in vitro* не были стандартизированы, и их результаты могут варьировать в зависимости от методологических факторов.

In vitro ламивудин оказывает слабое цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, на устойчивые лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии и ряд клеток-предшественников костного мозга.

Фармакокинетика

Всасывание

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80–85 %. После приема внутрь среднее время (тmax) достижения максимальной концентрации ламивудина в сыворотке крови (Cmax) составляет около 1 ч. На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев, при приеме терапевтической дозы 150 мг два раза в сутки средняя (КБ – коэффициент вариации) равновесная концентрация Сmax и Стп ламивудина в плазме крови составляет 1,2 мкг/мл (24 %) и 0,9 мкг/мл (27 %) соответственно. Средняя (КБ) AUC (площадь под фармакинетической кривой «концентрация-время») в интервале между приемами 12 ч составляет 4,7 мкг·ч/мл (18 %). При терапевтической дозе 300 мг один раз в сутки средняя (КБ) равновесная концентрация Сmax, Стп и AUC в интервале между приемами 24 ч составляет 2,0 мкг/мл (26 %), 0,04 мкг/мл (34 %) и 8,9 мкг·ч/мл (21 %) соответственно.

Прием ламивудина вместе с пищей вызывает увеличение tmax и снижение Cmax (на 47 %), однако не влияет на общую степень абсорбции ламивудина (расчетянная на основе величины AUC). Совместное применение зидовудина приводит к увеличению экспозиции зидовудина на 13 % и увеличению максимальной концентрации в плазме крови на 28 %. Это явление не считается значимым для безопасности пациентов, и, следовательно, не требует коррекции доз.

Распределение

По данным клинических исследований при внутривенном введении средний объем распределения ламивудина составляет 1,3 л/кг, а наблюдаемый период полувыведения – 5–7 ч. Средний системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/ч/кг, большая часть которого составляет почечный клиренс через систему транспорта органических катионов (более 70 %).

Ламивудин проявляет линейную фармакокинетику при применении в терапевтическом диапазоне доз и низкую степень связывания с основным белком плазмы крови – альбумином (< 16 %–36 % по сравнению с сывороточным альбумином в исследованиях *in vitro*).

Ограниченные данные указывают на то, что ламивудин проникает в центральную нервную систему и спинномозговую жидкость (СМЖ). Через 2–4 часа после перорального приема соотношение концентрации ламивудина в СМЖ и сыворотке крови в среднем составляло приблизительно 0,12. Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны.

Биотрансформация

Активная форма ламивудина – внутреклеточный ламивудин трифосфат – обладает более длительным конечным периодом полувыведения из клеток (16–19 ч) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы крови (5–7 ч). Согласно данным, полученным у 60 здоровых добровольцев, фармакокинетические параметры ламивудина в равновесном состоянии при приеме в дозе 300 мг один раз в сутки эквивалентны таким при приеме в дозе 150 мг два раза в сутки в отношении AUC_{0-∞} и Cmax для внутреклеточного ламивудина трифосфата.

Ламивудин преимущественно выходит в неизмененном виде почками. Метаболические взаимодействия ламивудина с другими лекарственными препаратами мажеворианты ввиду незначительного метаболизма в почках (5–10 %) и низкой степени связывания с белками плазмы крови.

Выведение

В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было показано, что нарушение функции почек не влияет на выведение ламивудина. Рекомендуемый режим дозирования для пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин приведен в разделе «Стобос применение и дозы».

Взаимодействие с триметропримом – компонентом ко-тримоксазона – приводит к повышению экспозиции ламивудина на 40 % при применении в терапевтических дозах. Тем не менее, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы не требуется. Следует тщательно оценивать возможность одновременного применения ко-тримоксазона с ламивудином у пациентов с почечной недостаточностью.

Особые группы пациентов

Дети

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58–66 %) была ниже и более вариабельна у детей младше 12 лет. Прием ламивудина у детей в форме таблеток сопровождался более высокими значениями AUC_{0-∞} и Сmax ламивудина в плазме крови по сравнению с раствором для приема внутрь, принимаемым одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме раствора для приема внутрь. У детей, получающих ламивудин в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, была достигнута экспозиция ламивудина в плазме крови, значения которой находились в диапазоне, полученным у взрослых пациентов. У детей, принимавших ламивудин в форме таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция ламивудина в плазме крови была выше, чем у детей, принимавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь, поскольку в форме таблеток пациенты получают более высокие дозы в пересчете на мг/массу тела, и ламивудин в форме таблеток характеризуется более высокой биодоступностью. В связи с указанными различиями рекомендуемая доза ламивудина для детей (в возрасте старше 3 месяцев и с массой тела менее 30 кг) составляет 5 мг/кг два раза в сутки. Фармакокинетические исследования применения ламивудина у детей в форме раствора для приема внутрь в форме таблеток показали, что прием препарата один раз в сутки эквивалентен по показателю AUC_{0-∞} приему препарата два раза в сутки при одинаковой общей суточной дозе. Данные по фармакокинетике препарата у детей в возрасте 3 месяцев ограничены. У новорожденных на первые недели жизни клиренс ламивудина при приеме внутрь был снижен по сравнению с летами более старшего возраста, вероятно, вследствие незрелости выделительной функции почек и неполноценности показателей абсорбции. Таким образом, для достижения экспозиции, сходной с таковой у взрослых и детей, рекомендованная доза для новорожденных составляет 2 мг/кг два раза в сутки. Данные по применению препарата у новорожденных в возрасте старше 1 недели отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют. Пациенты с нарушением функции почек.

У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие снижения клиренса. Таким образом, пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин необходимо уменьшить дозу ламивудина.

Пациенты с нарушенной функцией печени

Данные о применении ламивудина у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени свидетельствуют о том, что нарушение функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Беременность

Фармакокинетика ламивудина при беременности не отличается от его фармакокинетики в случае отсутствия беременности. Концентрация ламивудина в сыворотке крови детей при рождении была аналогичной в сыворотке крови матери и пуповинной крови на момент родоразрешения, что согласуется с данными о пассивном проникновении ламивудина через плаценту.

У беременных женщин, получавших ламивудин, более 1000 исходов беременности после приемения во время первого триместра и более 1000 исходов беременности после приемения во время второго и третьего триместра демонстрировали отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия. Лекарственный препарат Ламивудин можно принимать во время беременности в случае клинической необходимости. На основании доступных данных можно сделать вывод о том, что применение препарата Ламивудин у человека риск врожденных патологий маловероятен.

Для ВИЧ-инфицированных женщин гепатит, получающих терапию ламивудином, в случае наступления беременности следует учитывать возможность рецидива гепатита после прекращения применения ламивудина. Митохондриальная дисфункция

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать повреждение митохондрий различной степени. Были зарегистрированы сообщения о митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов во втором триместре периода беременности.

Период грудного вскармливания

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ламивудину или любому другому компоненту препарата.

Детский возраст до 3 месяцев (вследствие того, что данные по применению препарата в этой возрастной группе ограничены).

Дефицит сахараиз/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Результаты исследований на животных показали, что ламивудин не оказывает влияние на фертильность.

Беременность

Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, как следствие, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции новорожденному, следует учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт применения у беременных женщин.

Исследования по применению ламивудина у животных показали увеличение ранней эмбриональной смертности у крыс, однако этот эффект не наблюдался. Было установлено, что у человека возможна передача ламивудина через плаценту.

У беременных женщин, получавших ламивудин, более 1000 исходов беременности после приемения во время первого триместра и более 1000 исходов беременности после приемения во время второго и третьего триместра демонстрировали отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия. Лекарственный препарат Ламивудин можно принимать во время беременности в случае клинической необходимости. На основании доступных данных можно сделать вывод о том, что применение препарата Ламивудин у человека риск врожденных патологий маловероятен.

Способ применения и дозы

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Для пациентов, которые испытывают трудности с проглатыванием таблеток, пред назначенна лекарственная форма раствора для приема внутрь.

При переходе от режима приема два раза в сутки к режиму приема один раз в сутки следует принять первую рекомендуемую однократную дозу примерно через 12 ч после последней принятой дозы по режиму двукратного приема. При возврате к режиму приема два раза в сутки следует принять первую рекомендуемую дозу примерно каждые 24 ч. При возврате к режиму приема два раза в сутки следует принять первую рекомендуемую дозу по режиму двукратного приема примерно через 24 ч после последней принятой однократной дозы.

При переходе от приема препарата в форме раствора к приему препарата в форме таблеток, или наоборот, необходимо следовать рекомендации по дозированию препарата, установленным для каждой конкретной лекарственной формы.

Возрастные и детские дозы

Рекомендованная доза ламивудина составляет 300 мг (30 мл) в сутки. Указанная суточная доза может быть разделена на два приема по 150 мг (15 мл) один раз в сутки. Следует учитывать, что для этой группы пациентов данные о приеме препарата в режиме один раз в сутки очень ограничены.

Дети старше 1 года

Рекомендуемая доза составляет 0,5 мг/кг (5 мг/кг) два раза в сутки или 1 мг/кг (10 мг/кг) один раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста

Данные по применению ламивудина у этой категории пациентов отсутствуют, однако следует соблюдать особую осторожность при применении у таких пациентов в связи с возрастными изменениями, такими как ухудшение функции почек и изменение показателей крови.

Пациенты с нарушенной функцией почек