

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМІВУДИН
(LAMIVUDINE)

Склад:

діюча речовина: ламівудин;

1 мл розчину містить ламівудину 10 мг;

допоміжні речовини: цукроза, пропіленгліколь, метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), кислота лимонна безводна, натрію цитрат, ароматизатор полуничний, ароматизатор банановий, вода очищена.

Лікарська форма. Розчин оральний.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, від безбарвного до світло-жовтого кольору рідина з полунично-банановим запахом.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії. Нуклеотидні та нуклеозидні інгібітори зворотної нуклеозид-транскриптази. Код АТХ J05A F05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Основний механізм дії ламівудину – пригнічення зворотної транскриптази ВІЛ. Трифосфат ламівудину є селективним інгібітором реплікації ВІЛ-1 та ВІЛ-2 *in vitro*, він також активний відносно зидовудинстійких штамів ВІЛ. Ламівудин у комбінації із зидовудином зменшує кількість ВІЛ-1 і збільшує кількість CD4-клітин, а також значно знижує ризик прогресування захворювання та летальності від нього.

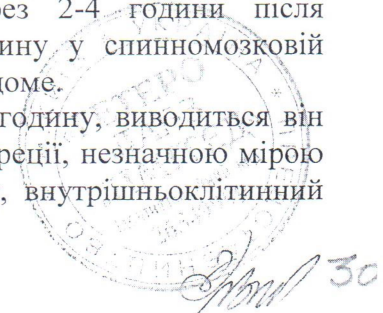
Продемонстровано синергізм ламівудину і зидовудину щодо пригнічення реплікації ВІЛ у культурі клітин. Виявлено, що при виникненні резистентності до Ламівудину у зидовудинстійких штамів вірусу може відновитися чутливість до зидовудину. *In vitro* препарат виявляє слабку цитотоксичну дію на лімфоцити периферичної крові, лімфоцитарні та моноцитарно-макрофагальні клітинні лінії і клітини кісткового мозку, що свідчить про його широкий терапевтичний індекс.

Фармакокінетика.

Біодоступність ламівудину становить 80-85 %. Максимальна концентрація у плазмі досягається в середньому через 1 годину і при застосуванні в середній терапевтичній дозі (4 мг/кг/добу у 2 прийоми з інтервалом 12 годин) становить 1-1,9 мкг/мл. Максимальна концентрація знижується при одночасному прийомі препарату з їжею, але біодоступність його не залежить від вживання їжі.

Середній об'єм розподілу становить 1,3 л/кг, середній період напіввиведення – 5-7 годин. Ламівудин має лінійний фармакокінетичний профіль у терапевтичних дозах і низьке зв'язування з білками плазми. Обмежені дані свідчать про проникнення ламівудину у центральну нервову систему і цереброспінальну рідину. Через 2-4 години після перорального застосування співвідношення концентрації ламівудину у спинномозковій рідині та плазмі становить 0,12. Клінічне значення цього явища невідоме.

Середній системний кліренс ламівудину – приблизно 0,32 л/кг на годину, виводиться він головним чином нирками (> 70 %) шляхом активної тубулярної секреції, незначною мірою (< 10 %) – шляхом печінкового метаболізму. Активний метаболіт, внутрішньоклітинний



ламівудину трифосфат, має подовжений час напіввиведення з клітини (від 16 до 19 годин) порівняно з періодом напіввиведення ламівудину (5-7 годин).

Елімінація ламівудину порушується при зниженні функції нирок незалежно від того, чи є це наслідком хвороби нирок чи віковим явищем. У таких випадках необхідна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Імовірність несприятливої взаємодії ламівудину з іншими препаратами низька внаслідок обмеженого метаболізму, незначного зв'язування з білками крові та майже повного виведення ламівудину нирками у незмінному стані.

Фармакокінетика ламівудину у дітей в цілому подібна до такої у дорослих, однак абсолютна біодоступність розчину для перорального застосування (55-65 %) була нижча та більш варіабельна у дітей віком до 12 років. Системний кліренс у дітей віком до 12 років був вищий і знижувався, досягаючи рівня, як у дорослих, близько 12 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Дослідження показали, що одноразове застосування рекомендованої добової дози як Ламівудину таблеток, так і розчину для перорального застосування має такі ж показники AUC₀₋₂₄ як і дворазове застосування (є еквівалентним до дворазового застосування відношенні AUC₀₋₂₄). Рекомендовані режими дозування досягають середніх показників AUC₀₋₂₄ приблизно 7,1-13,7, що можна порівняти з показниками AUC₀₋₂₄ при одноразовому режимі дозування у дорослих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ламівудин у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами призначений для лікування ВІЛ-інфекції.

Протипоказання.

Ламівудин протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до ламівудину або до іншого компонента препарату в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Імовірність метаболічної взаємодії низька, враховуючи обмежений метаболізм препарату і низький рівень його зв'язування з білками, а також практично повне виведення його нирками у незмінному стані.

Ламівудин виводиться здебільшого шляхом активної органічної катіонної секреції. Необхідно враховувати можливість взаємодії з препаратами, що застосовуються одночасно з ламівудином, особливо тоді, коли основним шляхом виведення є активна ниркова секреція з участю органічної катіонної транспортної системи (наприклад триметоприм). Інші активні речовини (наприклад ранітидин, циметидин) тільки частково виділяються таким шляхом, тому вони не взаємодіють з ламівудином. Активні речовини, що виводяться переважно способом активної органічної аніонної секреції або гломерулярної фільтрації, очевидно, не призводять до клінічно значимої взаємодії з ламівудином.

Спостерігається помірне збільшення максимального рівня зидовудину (28 %) при одночасному призначенні зидовудину та ламівудину, хоча загалом концентрація суттєво не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику ламівудину (див. розділ «Фармакологічні властивості», «Фармакокінетика»).

Призначення триметоприму/сульфаметоксазолу 160 мг/800 мг (ко-тримаксозол) призводить до збільшення концентрації ламівудину на 40 % у зв'язку з наявністю триметроприму у його складі. Однак якщо у пацієнта немає ниркової недостатності, корекція дози ламівудину не потрібна (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Ламівудин не впливає на фармакокінетику триметоприму або сульфаметоксазолу. Результати одночасного застосування Ламівудину і високих доз ко-тримоксазолу для лікування пневмоній, спричинених *Pneumocystis carinii*, а також токсоплазмозу не вивчалися.

Ламівудин може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилування залцитабіну при одночасному застосуванні цих двох препаратів, тому Ламівудин не рекомендується застосовувати у поєднанні із залцитабіном.



Особливості застосування.

Ламівудин не рекомендується застосовувати у вигляді монотерапії.

Пацієнтам слід усвідомлювати, що лікування сучасними антиретровірусними препаратами, включаючи Ламівудин, не зменшує ризику передачі ВІЛ-інфекції статевим шляхом або з інфікованою кров'ю, тому вони мусять застосовувати відповідні застережні заходи.

У пацієнтів, які лікуються Ламівудином або будь-яким іншим антиретровірусним препаратом, існує ризик розвитку опортуністичних інфекцій та інших ускладнень ВІЛ-інфекції. Тому потрібен ретельний нагляд лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з ВІЛ-асоційованими інфекціями.

Ниркова недостатність: у пацієнтів із помірним і тяжким ступенем ниркової недостатності збільшується концентрація ламівудину у плазмі крові внаслідок зниження кліренсу, тому дози для них слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Потрійна терапія аналогами нуклеозидів: повідомлялося про високий рівень вірусологічної недостатності та появу резистентності на ранній стадії при сумісному призначенні ламівудину та тенофовіру дизопроксил фумарату та абакавіру, так само як і з тенофовіру дизопроксил фумарату та диданозину у режимі дозування 1 раз на день.

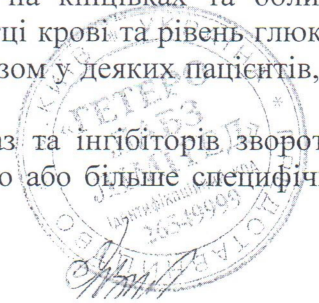
Панкреатит: описані поодинокі випадки панкреатиту у пацієнтів, які приймали Ламівудин. Однак не до кінця встановлено, пов'язані вони із застосуванням препарату чи є наслідком ВІЛ-інфекції. При появі перших клінічних (біль у животі, нудота, блювання) або лабораторних симптомів, що вказують на розвиток панкреатиту, лікування Ламівудином має бути припинене до моменту, доки діагноз панкреатиту не буде виключений.

Лактоацидоз/тяжка гепатомегалія зі стеатозом: при лікуванні ВІЛ-інфекції на тлі застосування окремих антиретровірусних аналогів нуклеозидів або їх комбінації, включаючи ламівудин, повідомлялося про випадки лактоацидозу і тяжкої гепатомегалії зі стеатозом, інколи з летальним наслідком. В основному ці випадки спостерігались у жінок. Клінічними ознаками, що можуть бути свідченням розвитку лактоацидозу, є загальна слабкість, анорексія та раптова несподівана втрата маси тіла, гастроентерологічні та респіраторні симптоми (диспное та тахіпное). Тому слід бути обережними при призначенні Ламівудину всім пацієнтам, особливо тим, у кого наявні фактори ризику захворювання печінки. Якщо у пацієнта виникають клінічні або лабораторні ознаки лактоацидозу або гепатотоксичності (що можуть включати гепатомегалію та стеатоз, навіть при відсутності помітного збільшення трансаміназ), лікування Ламівудином необхідно припинити.

Мітохондріальні дисфункції: було продемонстровано, що нуклеотидні та нуклеозидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють мітохондріальні порушення різного ступеня. Були повідомлення про мітохондріальні дисфункції у ВІЛ-негативних немовлят, які підпали під вплив нуклеозидних аналогів внутрішньоутробно або у постнатальному періоді. Серед побічних дій головним чином повідомлялося про гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпідемія). Ці явища часто носили транзиторний характер. Часто повідомлялося про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, конвульсії, аномальна поведінка). Чи є неврологічні порушення транзиторними або постійними, наразі невідомо. Будь-яка дитина, навіть з ВІЛ-негативним статусом, яка підпала під вплив нуклеозидних або нуклеотидних аналогів внутрішньоутробно, має знаходитись під клінічним та лабораторним наглядом та повністю досліджена на можливість виникнення мітохондріальних дисфункцій у разі появи відповідних ознак та симптомів.

Перерозподіл жирових відкладень: перерозподіл/акумуляція жирових відкладень на тілі, включаючи ожиріння центрального генезу, збільшення жирових відкладень у дорсоцервікальних ділянках (горб буйвола) та їх зменшення на кінцівках та обличчі, збільшення молочних залоз, підвищений рівень ліпідів у сироватці крові та рівень глюкози в крові спостерігаються як у вигляді окремих симптомів, так і разом у деяких пацієнтів, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію.

Як і при застосуванні всіх препаратів класу інгібіторів протеаз та інгібіторів зворотної транскриптази нуклеозидів, існує можливість виникнення одного або більше специфічних



побічних симптомів, що загалом можуть належати до явищ ліподистрофії. Існують дані, що ризик їх виникнення при застосуванні різних препаратів цієї групи різний.

Крім того, ліподистрофічний синдром має поліетіологічний характер, де має значення, наприклад, стан ВІЛ-хвороби, вік пацієнта, тривалість антиретровірусної терапії, що відіграють важливу роль і можуть мати синергічний ефект.

Довготривалі наслідки вищезазначених побічних дій на даний час невідомі.

При клінічному обстеженні слід звертати увагу на фізичні ознаки перерозподілу жирових відкладень, визначати рівень ліпідів у сироватці та глюкози в крові. Лікування порушення у розподілі ліпідів проводиться відповідно до клінічного стану.

Синдром імунного відновлення: у ВІЛ-інфікованих хворих із тяжким імунodefіцитом на початку лікування антиретровірусними препаратами може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію та спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів. Зазвичай, такі реакції виникають під час перших тижнів або місяців лікування антиретровірусними препаратами. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, спричинені мікобактеріями або *Pneumocystis jiroveci (P. Carinii) pneumonia*. Будь-які запальні явища необхідно без затримки дослідити та при необхідності розпочати їх лікування. У становленні імунного відновлення також повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса, поліоміозит та синдром Гійєна-Барре), хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування та інколи мати нетипову картину.

Хвороби печінки: пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які лікуються комбінованою антиретровірусною терапією, мають підвищений ризик розвитку тяжких та потенційно летальних побічних ефектів з боку печінки. У разі сумісного застосування з іншими антивірусними препаратами для лікування гепатиту В і С, слід звернутися до відповідної Інструкції з медичного застосування цих препаратів.

Хворі з уже існуючими печінковими дисфункціями, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищений ризик порушення функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії та мають знаходитися під медичним наглядом. У разі появи ознак погіршення хвороби печінки у таких пацієнтів слід зважити можливість перерви або припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»)

Пацієнти, ко-інфіковані вірусом гепатиту В: клінічні дані свідчать, що у пацієнтів, одночасно інфікованих вірусом гепатиту В, імовірно загострення гепатиту у разі припинення лікування Ламівудином, яке може мати більш тяжкі наслідки у хворих із декомпенсацією захворювання печінки. Тому у пацієнтів, інфікованих одночасно ВІЛ і вірусом гепатиту В, необхідно періодично визначати показники функції печінки і маркери реплікації вірусу гепатиту В.

Остеонекроз: хоча етіологія остекнекрозу вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, зловживання алкоголем, тяжку імуносупресію, високий індекс маси тіла), випадки остекнекрозу повідомлялися головним чином у пацієнтів із запущеною хворобою та/або при довготривалому застосуванні комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнтів слід попередити про необхідність звертатися за медичною допомогою у разі появи болю, ригідності у суглобах або рухових порушеннях.

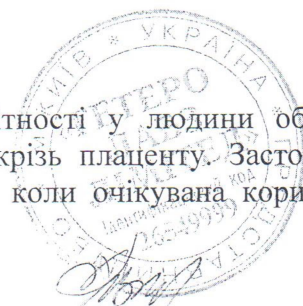
Ламівудин не можна застосовувати з іншими препаратами, що містять ламівудин або емприцитабін.

Кожна доза Ламівудину у формі розчину для перорального застосування (150 мг = 15 мл) містить 3 г цукрози, про що необхідно пам'ятати хворим на діабет.

Препарат містить метилпарабен і пропілпарабен, які можуть спричинити алергічні реакції, можливо, сповільненого типу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані про безпеку застосування ламівудину у період вагітності у людини обмежені. Дослідження на людях показали, що ламівудин проникає крізь плаценту. Застосування препарату у період вагітності виправдане лише у випадку, коли очікувана користь для



матері переважає можливий ризик для плода. Хоча дослідження на тваринах не є цілком прогнозованими для людини, дані, отримані у дослідженнях на кролях, свідчать про можливий ризик ранньої загибелі ембріонів.

Повідомлялося про легке минуле підвищення рівня лактату в сироватці крові, що може бути наслідком порушення функції мітохондрій, у новонароджених та немовлят, на яких мали вплив нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази у період вагітності або пологів. Клінічне значення цього підвищення рівня лактату в сироватці крові невідоме. Існують також поодинокі повідомлення про затримку розвитку, судоми та інші неврологічні захворювання. Проте причинний взаємозв'язок цих проявів з впливом нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази у період вагітності або пологів невстановлений. Ці дані не мають відношення до рекомендацій щодо застосування антиретровірусних препаратів для попередження вертикальної передачі ВІЛ у вагітних.

Експерти системи охорони здоров'я рекомендують ВІЛ-інфікованим жінкам відмовитися від годування груддю своїх немовлят з метою уникнення передачі їм ВІЛ-інфекції. Після перорального застосування ламівудин екскретується у грудне молоко людини в тих же концентраціях, у яких він був у плазмі (1-8 мкг/мл). Оскільки ламівудин і вірус проникають у грудне молоко, матерям, які застосовують Ламівудин, не рекомендується годувати груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дані клінічних досліджень з цього питання відсутні, фармакологія ламівудину не дає підстав очікувати будь-який негативний вплив. Проте під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів Ламівудину.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Ламівудином призначає спеціаліст, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Ламівудин можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Для деяких пацієнтів може бути прийнятнішою таблетована форма препарату.

Дорослі та підлітки з масою тіла не менше 30 кг: рекомендована доза – 300 мг (30 мл) на добу. Цю дозу можна призначити як 150 мг 2 рази на день або 300 мг 1 раз на день.

Діти від 3 місяців та з масою тіла до 30 кг: рекомендована доза – 4 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, або 8 мг/кг маси тіла 1 раз на добу (максимально 300 мг на добу).

Немовлята до 3 місяців: дані про застосування обмежені.

Пацієнти з нирковою недостатністю

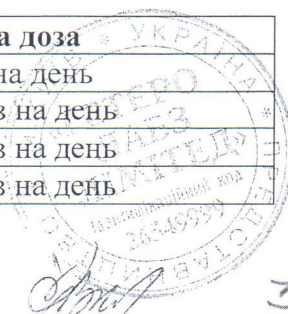
У хворих із помірним і тяжким ступенем ниркової недостатності концентрація ламівудину у плазмі крові підвищується внаслідок зниження кліренсу. Тому дози для лікування пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв слід зменшити.

Дорослі та підлітки з масою тіла не менше 30 кг

Кліренс креатиніну, мл/хв	Початкова доза	Підтримуюча доза
50 > Кл.кр \geq 30	150 мг (15 мл)	150 мг (15 мл) 1 раз на день
30 > Кл.кр \geq 15	150 мг (15 мл)	100 мг (10 мл) 1 раз на день
15 > Кл.кр \geq 5	150 мг (15 мл)	50 мг (5 мл) 1 раз на день
5 > Кл.кр	50 мг (5 мл)	25 мг (2,5 мл) 1 раз на день

Діти віком від 3 місяців та з масою тіла до 30 кг

Кліренс креатиніну, мл/хв	Початкова доза	Підтримуюча доза
50 > Кл.кр \geq 30	4 мг/кг	4 мг/кг 1 раз на день
30 > Кл.кр \geq 15	4 мг/кг	2,6 мг/кг 1 раз на день
15 > Кл.кр \geq 5	4 мг/кг	1,3 мг/кг 1 раз на день
5 > Кл.кр	1,3 мг/кг	0,7 мг/кг 1 раз на день



Пацієнти з печінковою недостатністю

Дані, отримані при лікуванні пацієнтів з помірною і тяжкою печінковою недостатністю, показують, що ламівудин не має істотного впливу на функцію печінки. Тому необхідності у корекції дози у цьому випадку немає.

Пацієнти літнього віку

Спеціальних даних немає, однак рекомендується приділяти особливу увагу цій групі хворих у зв'язку з віковими змінами, наприклад зниженням функції нирок і порушенням гематологічних показників.

Діти.

Застосовувати для лікування дітей віком від 3 місяців.

Передозування.

Дані про випадки гострого передозування у людей обмежені. Летальних випадків не було, всі пацієнти одужали. Специфічних явищ або симптомів, характерних для передозування, не виявлено.

У разі передозування за пацієнтом потрібно спостерігати і при необхідності здійснювати комплекс стандартної підтримуючої терапії. Оскільки ламівудин діалізується, можна застосовувати гемодіаліз, хоча цей спосіб лікування недостатньо вивчений.

Побічні реакції.

Повідомлялося про певну побічну дію під час лікування ВІЛ-інфекції із застосуванням Ламівудину як самостійно, так і в поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами. У багатьох випадках залишилося нез'ясованим, чи пов'язана побічна дія із застосуванням препарату, чи вона є наслідком самого захворювання.

Для з'ясування частоти виникнення побічних ефектів застосовується така класифікація: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Гематологічні показники

Нечасто: анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Дуже рідко: істинна еритроцитарна аплазія.

Метаболізм та розлади травлення

Часто: гіперлактатемія.

Рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Перерозподіл/аккумуляція жирових відкладень на тілі (див. розділ «Особливості застосування»). Частота цього виникнення залежить від багатьох факторів, включаючи конкретну антиретровірусну комбінацію препаратів.

З боку нервової системи

Часто: головний біль, безсоння.

Дуже рідко: парестезії. Описані випадки периферичної нейропатії.

З боку дихальної системи

Часто: кашель, симптоми застуди.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: нудота, блювання, біль у верхній половині живота, діарея.

Рідко: панкреатит, підвищення рівня амілази сироватки крові.

З боку гепатобіліарної системи

Нечасто: минуле підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ).

Рідко: гепатит.

З боку шкіри:

Часто: висип, алопеція.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

З боку опорно-рухового апарату

Часто: артралгія, м'язові розлади.



Рідко: рабдоміоліз.

Інші

Часто: втомлюваність, погане самопочуття, гарячка.

При застосуванні нуклеозидних аналогів повідомлялося про випадки лактоацидозу, інколи летальних, асоційованих з тяжкою гепатомегалією та печінковим стеатозом (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінована антиретровірусна терапія асоційована з метаболічними порушеннями, такими як гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, інсулінрезистентність, гіперглікемія та гіперлактатемія (див. розділ «Особливості застосування»).

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії можуть виникати запальні реакції на безсимптомні та залишкові опортуністичні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про випадки остеонекрозу головним чином у пацієнтів з підтвердженими ризик-факторами, запущеною ВІЛ-хворобою або довготривалою антиретровірусною терапією. Частота цього невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 240 мл розчину у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гетеро Лабз Лімітед / Hetero Labs Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юніт III, Плот № 22-110, Парт-II, ІДА, Джидіметла, Хайдерабад, Телангана 500055, Індія / Unit III, Plot No. 22-110, Part-II, IDA, Jeedimetla, Hyderabad, Telangana 500055, India.

Дата останнього перегляду.

