

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ.

До реєстраційного посвідчення
№ UA/15456/02/02
від 30.08.2016

Інформація про лікарський засіб. Виключно для медичного застосування.

Ламівудин, таблетки, по 150 мг Ламівудин розчин оральний

ЛАМІВІР

Застереження:

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 (див. особливі застереження та запобіжні заходи). Таблетки та оральний розчин Ламівір мають високий вміст Ламівудину, на відміну від Ламівір-НВУ таблетки (що застосовується під час лікування хронічного Гепатиту В). Пацієнти повинні отримувати відповідну дозу препарату при лікуванні ВІЛ-інфекції (див. особливі застереження та запобіжні заходи). Серйозне загострення гепатиту було зареєстровано у хворих, які були коінфіковані гепатитом В (НВУ) і ВІЛ при припиненні застосування Ламівудину. Функція печінки повинна ретельно контролюватися за допомогою клінічних та лабораторних досліджень принаймні наступні кілька місяців у пацієнтів, що припинили застосування ламівудину і були коінфіковані ВІЛ і ВГВ. За необхідності лікування гепатиту В може бути виправдане (див. особливі застереження та запобіжні заходи).

Форма випуску:

Ламівір-150 таблетки

Кожна таблетка, вкрита оболонкою, містить 150 мг ламівудину

Ламівір розчин оральний

Кожні 5 мл містять 50 мг ламівудину

Опис

Ламівудин – це синтетичний аналог нуклеозидів, який виявляє високу активність відносно ретровірусів, включаючи віруси імунодефіциту людини (ВІЛ).

ФАРМАКОЛОГІЯ

Фармакодинаміка

Ламівудин є синтетичним аналогом нуклеозидів. Потрапляючи у клітину, ламівудин підлягає фосфорилуванню з утворенням трифосфатних сполук – ламівудин-5-трифосфату. Трифосфат ламівудину діє одночасно і як субстрат, і як інгібітор зворотної транскриптази вірусів імунодефіциту людини (ВІЛ). Монофосфатна форма здатна включатись у ланцюги вірусної ДНК, внаслідок чого відбувається розрив ланцюгів з подальшою блокадою утворення вірусної ДНК і пригніченням вірусної активності альфа і бета, і мітохондріальної ДНК гамма-полімерази.

Фармакокінетика:

Всмоктування та розподіл: Ламівудин швидко абсорбується з кишечника, біодоступність у 12-ти пацієнтів становить приблизно 86 % \pm 16% (середнє \pm стандартне відхилення) до таблеток 150 мг. Після перорального застосування препарату максимальна концентрація ламівудину у сироватці крові досягається через 1 годину і при застосуванні у середній терапевтичній дозі (2 мг/кг/добу за 2 прийоми у 9 дорослих хворих на ВІЛ) пік концентрації ламівудину у сироватці (C_{max}) становила 1,5 \pm 0,5 мкг/мл (середнє \pm SD). Площа кривої змінюється від концентрації в плазмі та від часу (AUC) і C_{max} збільшується пропорційно пероральній дозі в діапазоні від 0,25 до 10 мг/кг.

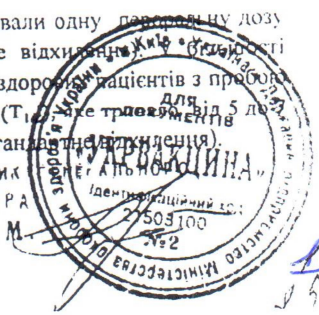
Ламівудин таблетки і розчин оральний приймають незалежно від прийому їжі.

Розподіл: Середній об'єм розподілу ламівудину у 20-ти пацієнтів становить 1,3 \pm 0,4 л/кг, що дає підстави припускати розподіл ламівудину в позасудинних просторах. Об'єм розподілу не залежить від дози і не корелює з масою тіла. В терапевтичних дозах низьке зв'язування ламівудину з білками плазми людини (<36%).

Метаболізм: Середній системний кліренс ламівудину – близько 0,32 л/кг/годину, виводиться він головним чином із сечею шляхом активної тубулярної секреції, незначною мірою – шляхом печінкового метаболізму. У людини, єдиним відомим метаболітом ламівудину є метаболіт транс-сульфоксид. Протягом 12 годин після одноразового прийому всередину ламівудину у 6 ВІЛ-інфікованих дорослих, 5,2% \pm 1,4% (середнє \pm стандартне відхилення) доза виводиться у вигляді метаболіту транс-сульфоксиду в сечі. Концентрацію цього метаболіту в сироватці не визначено.

Виведення: Основним чином ламівудин виводиться із сечею. У 9 здорових пацієнтів, яким давали одну пероральну дозу ламівудину 300 мг, нирковий кліренс становив 199,7 \pm 56,9 мл/хв (середнє \pm стандартне відхилення) після 5 днів досліджень при застосуванні однієї дози у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на гепатит В або здорових пацієнтів з пробою сироватки протягом 24 годин після прийому препарату, спостерігалось середнє напіввиведення (T_{1/2}) яке тривало від 5 до 12 годин. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, загальний кліренс становив 398,5 \pm 69,1 мл/хв (середнє \pm стандартне відхилення).

Заст. лікар
Директора
Групи С. М.



ПОКАЗАННЯ

Ламівір застосовується для лікування ВІЛ-інфекції у складі комбінованої антиретровірусної терапії.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.

Дорослі

Рекомендована пероральна доза Ламівір для дорослих становить 300 мг в день, що вводиться у вигляді 150 мг два рази на день або 300 мг один раз на день, у поєднанні з іншими антиретровірусними засобами.

Якщо ламівудин вводять ВІЛ-інфікованому пацієнтові двояко з гепатитом В, дозування, рекомендоване для лікування ВІЛ-інфекції слід використовувати в рамках відповідного комбінованого режиму (див. Особливості застосування та застереження).

Педіатричні пацієнти (Немовлята / діти / підлітки)

Рекомендована пероральна доза Ламівір для педіатричних хворих від 3 місяців до 16 років становить 4 мг/кг розподілена на два прийоми (але не більше 150 мг два рази на день), застосовують у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами.

Коригування дози: Рекомендується, щоб дози ламівудину були скореговані відповідно до ниркової функції (таблиця 1)

Таблиця 1: Коригування дози ламівудину у дорослих і підлітків відповідно до кліренсу креатиніну

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза Ламівудину
≥ 50	150 мг 2 рази на день або 300 мг 1 раз на день
30-49	150 мг 1 раз на день
15-29	Перша доза-150 мг, потім 100 мг 1 раз на день
5-14	Перша доза-150 мг, потім 50 мг 1 раз на день
<5	Перша доза-50 мг, потім 25 мг 1 раз на день

Після планового (4-годинного) гемодіалізу або перитонеального діалізу не потрібне збільшення дози ламівудину.

Хоча наразі недостатньо даних щодо коригування дози ламівудину у дітей з нирковою недостатністю, слід враховувати зниження дозування та/або збільшення інтервалу дозування.

Дорослі з порушеннями функції печінки: для таких пацієнтів корегування дози ламівудину не потрібне.

ПРОТИПОКАЗАННЯ.

Підвищена чутливість до препарату Ламівір розчин оральний і таблетки або до будь-яких компонентів, що входять до складу препарату.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ.

У дітей з панкреатитом в анамнезі або за наявності інших серйозних чинників ризику розвитку панкреатиту ламівудин необхідно дуже обережно застосовувати та лише за відсутності задовільної альтернативної терапії. При виявленні клінічних ознак, симптомів або лабораторних показників, що вказують на розвиток панкреатиту лікування ламівудином слід припинити негайно (див. Побічні дії).

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, може бути ожиріння і тривалий вплив нуклеозидів та симптоми з боку дихальної системи (диспное та тахіпное). Тому необхідно 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 трансамініаз), лікування препаратом необхідно припинити.

Істотні відмінності між препаратами з вмістом ламівудину

Ламівір таблетки та розчин оральний містять більш високу концентрацію діючої речовини (ламівудин), ніж таблетки Ламівір-NVB, які були розроблені для пацієнтів з хронічним гепатитом В. Склад і дозування ламівудину в таблетках Ламівір-NVB не підходять пацієнтам, двояко інфікованим ВІЛ та НВВ. Ламівудин не був належним чином вивчений для лікування хронічного гепатиту В у двояко інфікованих ВІЛ та НВВ хворих. Якщо лікування Ламівір-NVB призначають при хронічному гепатиті у хворого з нерозпізнаною або невиліковною ВІЛ-інфекцією, ймовірніше за все виникне швидка поява ВІЛ-резистентності внаслідок субтерапевтичної дози і недоречності монотерапії у лікуванні ВІЛ-інфекції. Якщо прийнято рішення застосовувати ламівудин пацієнтам, двояко інфікованим ВІЛ та гепатитом В, то слід застосовувати Ламівір таблетки/розчин оральний або таблетки Дуовір у складі комбінованої терапії. Не слід застосовувати одночасно з Ламівіром Дуовір (таблетка фіксованої дози поєднання ламівудину та зидовудину), Ламівіром від гепатиту В або Зидовіром.

Загострення гепатиту після лікування

Під час клінічних випробувань у не ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ламівудин від хронічного гепатиту В. Клінічні і лабораторні прояви загострень гепатиту відбулися після припинення прийому ламівудину. Ці загострення були виявлені головним чином в сироватці крові АЛТ на додаток до повторного виникнення ДНК гепатиту В. Хоча в більшості це були поодинокі випадки, деякі з них виявились летальними. Подібні випадки були зареєстровані у пацієнтів, інфікованих ВІЛ і гепатитом В. Причинно-наслідковий зв'язок щодо припинення лікування ламівудином невідомий. Пацієнти слід ретельно контролювати з подальшими клінічними та лабораторними спостереженнями протягом принаймні кількох місяців після



21578100

припинення лікування. Наразі недостатньо підтверджень, щоб стверджувати, чи впливає повторне лікування ламівудином на загострення гепатиту після лікування.

Комбінована антиретровірусна терапія в основі з інтерфероном і рибавірином

In vitro дослідження показали, що рибавірин здатний зменшити фосфорилування піримідинових нуклеозидних аналогів, таких як ламівудин. Хоча ніяких фармакокінетичних або фармакодинамічних доказів взаємодії (наприклад, супресії віремії ВІЛ або гепатиту) не було виявлено під час застосування рибавірину з ламівудином у пацієнтів з поєднаною інфекцією ВІЛ та гепатиту С, печінкова недостатність (інколи летальна) виникала у пацієнтів з поєднаною інфекцією ВІЛ та гепатиту С, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію для ВІЛ та інтерферон альфа з або без застосування рибавірину. За пацієнтами, які отримували інтерферон альфа з рибавірином і ламівудином або без нього слід уважно спостерігати у зв'язку з можливим виникненням токсичності, пов'язаної з лікуванням, а також печінкової недостатності. Припинення лікування ламівудином відбувається під наглядом медичних працівників. Необхідно знизити дозу або припинити застосування інтерферону альфа, рибавірину, чи обох, якщо спостерігаються погіршення, такі як токсичність та печінкова недостатність (у т.ч., Чайлдс P₁₀> 6) (див. повну інструкцію про застосування інтерферону та рибавірину).

Пацієнти, ко-інфіковані ВІЛ та гепатитом В:

Безпечність та ефективність ламівудину не призначена для лікування хронічного гепатиту В у хворих, ко-інфікованих ВІЛ та гепатитом В.

У не ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які застосовували лікування ламівудином від хронічного гепатиту В, було виявлено ламівудино-резистентний вірус гепатиту В, що було пов'язано зі зниженням відповідної реакції на лікування. Шляхи виникнення вірусу гепатиту В, пов'язані зі стійкістю до ламівудину, були також виявлені у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію з ламівудином при наявності супутньої інфекції вірусом гепатиту. Також повідомлялося про загострення після лікування.

Синдром імунного відновлення:

Синдром імунного відновлення був виявлений у пацієнтів, яких лікували за допомогою комбінованої антиретровірусної терапії з вмістом ламівудину. На початковому етапі пацієнти, у котрих реакція імунної системи може спричинити запальні реакції на індолентні або залишкові опортуністичні інфекції (такі як інфекції мікобактерій мікозу, цитомегаловірус, пневмонія *Pneumocystis jirovecii* чи туберкульоз), вірогідніше за все потребують подальшої оцінки їхнього стану та лікування.

Відмінності у режимах прийому препарату:

Рівень ламівудину в плазмі крові і внутрішньоклітинного ламівудину трифосфату були нижче під час застосування одного разу на добу, аніж під час застосування два рази на добу. Наразі клінічного підтвердження цього дослідження немає.

Перерозподіл жирових відкладень: перерозподіл/аккумуляція жирових відкладень на тілі, включаючи ожиріння центрального генезу, дорсоцервікальне жирове відкладення, зменшення жирових відкладень на кінцівках та обличчі і збільшення молочних залоз, підвищений рівень ліпідів у сироватці крові та глюкози крові спостерігаються як у вигляді окремих симптомів, так і разом у деяких пацієнтів, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію. Механізм довготривалих наслідків вищезазначених побічних реакцій на сьогодні не відомий. Причинно-наслідковий зв'язок не був встановлений.

Інформація для хворих на діабет

Хворим на цукровий діабет слід враховувати, що кожні 15-мл Ламівіру розчину орального містять 6,75 г сахарози.

Взаємодія з лікарськими засобами

Ламівудин виводиться головним чином шляхом активної органічної катіонної секреції. Існує можливість взаємодії препарату при одночасному застосуванні з препаратами, головним шляхом виведення яких є активна каналцева секреція, переважно за допомогою системи транспортування органічних катіонів (наприклад, з триметопримом).

Триметоприм. Застосування у профілактичних дозах ко-тримоксазолу (160 мг/800 мг триметоприм/сульфаметоксазол) збільшує на 43 % рівень ламівудину за рахунок триметоприму, що входить до складу ко-тримоксазолу. Але якщо у пацієнта немає ниркової недостатності, коригування дози не потрібне (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Вплив одночасного призначення ламівудину з більш високими дозами ко-тримоксазолу, що застосовується для лікування пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, та токсоплазмозу, не вивчався. Даних відносно взаємодії з іншими препаратами, які мають механізми ниркового кліренсу, аналогічних ламівудину, немає.

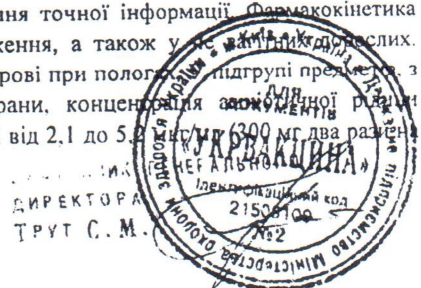
Залцитабін. Ламівудин може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилування залцитабіну при одночасному призначенні цих препаратів. Тому препарат не рекомендується застосовувати у поєднанні з залцитабіном.

Ниркова недостатність

Пацієнтам з нирковою недостатністю дози ламівудину слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності.

Вагітність категорії С. Під час 2-х клінічних досліджень, проведених в Південній Африці, фармакокінетичні вимірювання проводилися на зразках від вагітних жінок, які отримували ламівудин, починаючи з 38 тижня вагітності (10 жінок, які отримували 150 мг два рази на день із зидовудином та 10, які отримували ламівудин 300 мг двічі на день без інших антиретровірусних препаратів) або починаючи з 36 тижня вагітності (16 жінок, які отримували ламівудин 150 мг два рази на день в поєднанні з зидовудином). Ці дослідження не були спрямовані на надання точної інформації. Фармакокінетика ламівудину у вагітних жінок відповідала результатам, отриманим після народження, а також у не вагітних дослідних. Концентрація ламівудину була однаковою у материнській, пуповинній й сироватці крові при пологів підгрупі препаратів, з яких були взяті зразки амніотичної рідини після природного розриву мембрани, концентрація в амніотичній рідині ламівудину коливалася в діапазоні від 1,2 до 2,5 мкг/мл (150 мг два рази на день) і від 2,1 до 5,8 мкг/мл (300 мг два рази на день).



лень) і була, як правило, в 2 рази вище, ніж в материнській сироватці крові. Дивіться розділ "Побічні реакції", в якому йдеться про безпеку прийому ламівудину в період пізньої вагітності за даними цих досліджень. Ламівудин слід використовувати під час вагітності лише якщо потенційна користь перевищує ризики.

Лактація

ВІЛ-інфікованим матерям у будь-якому випадку не рекомендовано годувати немовлят груддю, щоб уникнути вертикальної передачі ВІЛ від матері до дитини, а також запобігти побічним реакціям на препарат у немовляти. Ламівудин виводиться з організму з материнським молоком.

Діти

Безпека і ефективність прийому ламівудину два рази на день, в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами, була досліджена у пацієнтів віком від 3-х місяців і старше.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.

Дорослі: Окремі клінічні побічні явища з частотою $\geq 5\%$ під час прийому ламівудину 150 мг два рази на день плюс зидовудин 200 мг 3 рази на день в порівнянні з зидовудином, перераховані в Таблиці 2.

Таблиця 2. Окремі клінічні побічні явища (з частотою $\geq 5\%$), виявлені під час чотирьох клінічних випробувань в контрольованих умовах (A3001, A3002, B3001, B3002)

Побічна реакція	Ламівудину 150 мг двічі на день	Зидовудин*
	Плюс Зидовудин (n = 251)	(n = 230)
Загальні розлади		
Головний біль	35%	27%
Нездужання, втома	27%	23%
Лихоманка або озноб	10%	12%
З боку травної системи		
Нудота	33%	29%
Діарея	18%	22%
Нудота і блювання	13%	12%
Анорексія і/або зниження апетиту	10%	7%
Біль в животі	9%	11%
Спазми в животі	6%	3%
Диспепсія	5%	5%
З боку нервової системи		
Невропатія	12%	10%
Безсоння та інші порушення сну	11%	7%
Запаморочення	10%	4%
Депресивні розлади	9%	4%
З боку респіраторної системи		
Назальні симптоми та ознаки	20%	11%
Кашель	18%	13%
З боку шкіри		
Шкірні висипання	9%	6%
З боку опорно-рухового апарату		
М'язово-скелетний біль	12%	10%
Міалгія	8%	6%
Артралгія	5%	5%

*Під час лікування Зидовудином та у поєднанні з Залцитабіном

Типи і частота клінічних побічних реакцій у пацієнтів, які отримували ламівудин 300 мг один раз на день або ламівудин 150 мг двічі на день були схожі. Найбільш частими побічними реакціями в обох групах лікування були нудота, запаморочення, втома і/або загальне нездужання, головний біль, марення, безсоння та інші розлади сну і висипання на шкірі.

ЗАСТ. ІРИК ГЕНЕРАЛЬНИЙ
ДИРЕКТОРА
ТРУТ С. М.



Панкреатит спостерігався у 9 з 2613 дорослих пацієнтів (0,3%), які отримували ламівудин в контрольованих клінічних дослідженнях EPV20001, NUCA3001, NUCB3001, NUCA3002, NUCB3002 і B3007. Окремі відхилення лабораторних показників, які спостерігалися під час терапії, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Часто та окремих відхилень лабораторних показників у дорослих під час чотирьох 24-тижневих досліджень з використанням сурогатних точок клінічної ефективності (A3001, A3002, B3001, B3002) і досліджень клінічних результатів (B3007).

Дослідження (Порогове значення)	24-тижн. досл. з викор. сурогатних точок клінічної ефективності *		Досл. клінічних результатів*	
	Ламівудин плюс Зидовудин	Зидовудин†	Ламівудин плюс діюча терапія	Плацебо плюс діюча терапія‡
Абсолютна кількість нейтрофілів (<750/мм ³)	7.2%	5.4%	15%	13%
Гемоглобін(< 8.0 г/дл)	2.9%	1.8%	2.2%	3.4%
Тромбоцити (< 50,000/мм ³)	0.4%	1.3%	2.8%	3.8%
АЛТ (>5.0 x ULN)	3.7%	3.6%	3.8%	1.9%
АСТ (>5.0 x ULN)	1.7%	1.8%	4.0%	2.1%
Білірубін (> 2.5 x ULN)	0.8%	0.4%	ND	ND
Амілаза (> 2.0 x ULN)	4.2%	1.5%	2.2%	1.1%

*Середня тривалість дослідження- 12 місяців

† Зидовудин окремо або в поєднанні з зальцитабіном.

‡ Діюча терапія зидовудином, зидовудин плюс диданозин або зидовудин плюс зальцитабін.

ULN = верхня межа норми.

ND = не має даних.

Під час незначних досліджень в неконтрольованих умовах, в яких вагітні жінки отримували ламівудин окремо або в комбінації з зидовудином протягом останніх декількох тижнів вагітності (див. Особливості застосування та застереження застосування у період вагітності.), було виявлено побічні реакції, такі як анемія, інфекції сечовивідних шляхів, а також ускладнення пологів і розродження. Під час після реєстраційних досліджень препарату було виявлено також порушення функції печінки і панкреатит у жінок, які отримували ламівудин у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами під час вагітності. Достеменно не відомо, чи відрізняються ризики побічних реакцій, пов'язаних з ламівудином у вагітних жінок від інших ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Частоти окремих лабораторних аномалій, зареєстровані у пацієнтів, які отримували ламівудин 300 мг один раз на день або ламівудин 150 мг двічі на день були схожі.

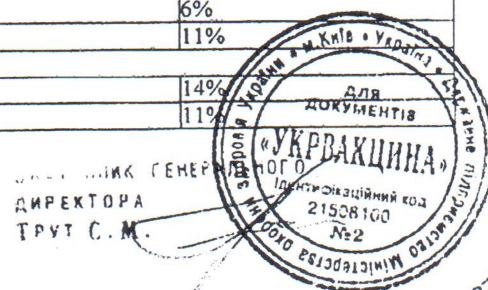
Діти.

Окремі клінічні побічні явища і фізичні дані з $\geq 5\%$ частотою виникнення під час прийому ламівудину 4 мг/кг двічі на день плюс зидовудин 160 мг/м² тричі на день в порівнянні з диданозином у дітей, які раніше ніколи не проходили лікування (≤ 56 днів антиретровірусної терапії), наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. Окремі клінічні побічні реакції та фізичні дані 5% частоти виникнення у дітей, виявлені під час дослідження АСТG300

Побічна реакція	Ламівудин плюс Зидовудин (n = 236)	Диданозин (n = 235)
Загальні розлади		
Лихоманка	25%	32%
З боку травної системи		
Гепатомегалія	11%	11%
Нудота і блювання	8%	7%
Діарея	8%	6%
Стоматит	6%	12%
Спленомегалія	5%	8%
З боку респіраторної системи		
Кашель	15%	18%
Аномальне/свистяче дихання	7%	9%
З боку ЛОР органів		
Вушні симптоми та ознаки*	7%	6%
Закладеність носа/нежить	8%	11%
Інше		
Висипання на шкірі	12%	14%
Лімфоденопатія	9%	11%

*Включаючи біль, виділення, еритему або набряк вуха.



Окремі клінічні побічні реакції у дітей, виявлені під час дослідження, які раніше ніколи не проходили лікування (≤ 56 днів антиретровірусної терапії) наведені в таблиці 5.

Таблиця 5. Частота виникнення окремих клінічних побічних реакцій у дітей, виявлені під час дослідження АСТG300

Дослідження (Порогове значення)	Ламівудин плюс Зидовудин	Диданозин
Абсолютна кількість нейтрофілів ($< 400/\text{мм}^3$)	8%	3%
Гемоглобін (< 7.0 г/дл)	4%	2%
Тромбоцити ($< 50,000/\text{мм}^3$)	1%	3%
АЛТ ($> 10 \times \text{ULN}$)	1%	3%
АСТ ($> 10 \times \text{ULN}$)	2%	4%
Щіпаза ($> 2.5 \times \text{ULN}$)	3%	3%
Амілаза загальна ($> 2.5 \times \text{ULN}$)	3%	3%

ULN= верхня межа норми
Панкреатит, що мав летальні наслідки у деяких випадках, був розглянутий як наслідок прийому ламівудину окремо або у комбінації антиретровірусної терапії з іншими препаратами у дітей.

У ході відкритих досліджень зі збільшенням дози (A2002) у 14 пацієнтів (14%) розвинувся панкреатит при монотерапії ламівудином. Троє з цих пацієнтів померли від ускладнень панкреатиту. У другому відкритому дослідженні (A2005) у 12 пацієнтів (18%) розвинувся панкреатит. У дослідженні АСТG300, панкреатит не спостерігався у 236 пацієнтів, що приймали ламівудин плюс зидовудин. Панкреатит було виявлено у 1 пацієнта в даному дослідженні, які отримували ламівудин в комбінації з зидовудином та ритонавіром після припинення монотерапії диданозином.

Парестезії і периферичні нейропатії були зареєстровані у ході дослідження A2002 у 15 хворих (15%), 6 пацієнтів (9%) у дослідженні A2005, і у 2 пацієнтів ($< 1\%$) у дослідженні АСТG300.

У ході 2-х невеликих неконтрольованих досліджень в Південній Африці у новонароджених, які отримували ламівудин з або без зидовудину протягом першого тижня життя після лікування матері, починаючи з 38 або 36 тижня гестації було отримано обмежену короткострокову інформацію про безпеку препарату. Побічні дії у новонароджених включали порушення функції печінки, анемію, діарею, порушення електролітного балансу, гіпоглікемію, жовтяницю і гепатомегалію, висипання, респіраторні інфекції, сепсис, сифіліс: померло 3 новонароджених (1 від гастроентериту з ацидозом і конвульсіями, 1 від травматичного пошкодження, і 1 з невідомих причин). Було також зареєстровано два інших випадки некротичного гастроентериту або діареї, в тому числі 1 з судомами; 1 дитина мала перехідну ниркову недостатність, пов'язану зі зневодненням. Відсутність контрольних груп обмежує оцінку причинно-наслідкового зв'язку, але слід припустити, що немовлята, що підпали під вплив нуклеозидних або нуклеотидних аналогів внутрішньоутробно можуть бути схильні до ризику побічних реакцій, так само як і діти та дорослі ВІЛ-інфіковані пацієнти, які проходили лікування із застосуванням ламівудину. Довгострокові наслідки впливу ламівудину в утробі та на малюків не відомі.

Спостереження під час клінічної практики: На додаток до побічних реакцій під час клінічних випробувань, під час після реєстраційного застосування ламівудину було виявлено наступні ускладнення. Враховуючи, що дані надійшли від невідомої кількості людей, неможливо оцінити частоту їх виникнення. Ці ускладнення були обрані для включення на підставі поєднання їх серйозності, частоти скарг або потенційного причинно-наслідкового зв'язку з ламівудином.

Загальні розлади: перерозподіл/накопичення жирових відкладень в організмі

З боку системи травлення: стоматит

З боку ендокринної системи та метаболічних реакцій: гіперглікемія.

Загальні: слабкість.

З боку лімфатичної системи та системи крові: анемія (включаючи чисту еритроцитарну аплазію і важку анемію, яка прогресує), лімфаденопатія, спленомегалія.

З боку гепатобіліарної системи: лактоацидоз і стеатоз печінки, панкреатит, загострення гепатиту В після лікування (див ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ).

Гіперчутливість: анафілаксія, кропив'янка.

З боку опорно-рухової системи: м'язова слабкість, підвищення КФК, рабдоміоліз.

З боку центральної нервової системи: парестезія, периферична невропатія.

З боку дихальної системи: аномальні звуки під час дихання/утруднене дихання.

З боку шкіри: алопеція, висип, свербіж.



Передозування.

Антидоту проти ламівудину не існує. Зареєстровано один випадок, коли дорослий пацієнт отримував 6 г ламівудину; не було жодних клінічних ознак або симптомів і результати гематологічних досліджень залишалися у нормі. Повідомлялося про два випадки дитячого передозування. В першому випадку була зазначена разова доза 7 мг/кг ламівудину; у другому - 5 мг/кг ламівудину два рази на день протягом 30 днів. Жодних клінічних ознак або симптомів не було виявлено в обох випадках. Оскільки незначна кількість ламівудину була виведена через 4-годинний гемодіаліз, тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз та автоматизований перитонеальний діаліз, невідомо, чи тривалий гемодіаліз забезпечить позитивні клінічні результати в разі передозування ламівудиним. У разі передозування, пацієнт повинен перебувати під наглядом, і йому мають призначити стандартну підтримуючу терапію по мірі необхідності.

Умови зберігання:

Ламівір 150 мг таблетки—зберігати при температурі не вище 30 °С

Ламівір розчин оральний - зберігати при температурі не вище 25 °С

Упаковка:

Ламівір 150 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: по 10 таблеток у блистері; по 60 таблеток у контейнерах, закритих кришками.

Ламівір розчин оральний: 100 мл у флаконі у комплекті зі шприцом;

200 мл у флаконі у комплекті зі шприцом.

Дата останнього оновлення: Червень 2006 року

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАМІВІРУ РОЗЧИНУ ОРАЛЬНОГО

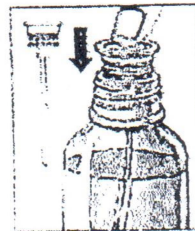
Для правильного дозування Ламівіру розчин йде в комплекті з мірним шприцом. Майте на увазі, що кожен мл рідини містить 10 мг діючої речовини.

Використання мірного шприца:

1. Зняти кришку



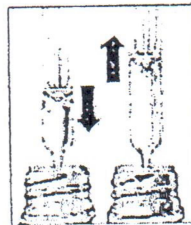
2. Вставити канюлю до упору у флакон



3. Зняти пластикову кришку шприца. Вставити шприц у кришечку канюлі



4. Набрати необхідний об'єм розчину (призначений лікарем) у шприц, запобігаючи потраплянню повітря. Наявність невеликої кількості повітря не вплине значним чином на дозування.



5. Введіть набрану дозу в ротову порожнину шляхом натискання поршня шприца. Проковтніть рідину. Промийте шприц під проточною водою.



7
3-01

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

До реєстраційного посвідчення

№ UA/15456/01/01

Від 30.08.2016

For the use only of a Registered Medical Practitioner of a Hospital or a Laboratory

Lamivudine 150 mg tablets

Lamivudine Oral Solution

Lamivir



WARNING

LACTIC ACIDOSIS AND SEVERE HEPATOMEGALY WITH STEATOSIS, INCLUDING FATAL CASES, HAVE BEEN REPORTED WITH THE USE OF NUCLEOSIDE ANALOGUES ALONE OR IN COMBINATION INCLUDING LAMIVUDINE AND OTHER ANTIRETROVIRALS (SEE WARNINGS AND PRECAUTIONS). LAMIVIR TABLETS AND ORAL SOLUTION (USED TO TREAT HIV INFECTION) CONTAIN A HIGHER DOSE OF THE ACTIVE INGREDIENT (LAMIVUDINE) THAN LAMIVIR-NBV TABLETS (USED TO TREAT CHRONIC HEPATITIS B). PATIENTS WITH HIV INFECTION SHOULD RECEIVE ONLY DOSING FORMS APPROPRIATE FOR TREATMENT OF HIV (SEE WARNINGS AND PRECAUTIONS). SEVERE ACUTE EXACERBATIONS OF HEPATITIS B HAVE BEEN REPORTED IN PATIENTS WHO ARE CO-INFECTED WITH HEPATITIS B VIRUS (HBV) AND HIV AND HAVE DISCONTINUED LAMIVUDINE. HEPATIC FUNCTION SHOULD BE MONITORED CLOSELY WITH BOTH CLINICAL AND LABORATORY FOLLOW-UP FOR AT LEAST SEVERAL MONTHS IN PATIENTS WHO DISCONTINUE LAMIVUDINE AND ARE CO-INFECTED WITH HIV AND HBV. IF APPROPRIATE, INITIATION OF ANTI-HEPATITIS B THERAPY MAY BE WARRANTED (SEE WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Composition

Lamivir-150 Tablets

Each film-coated tablet contains Lamivudine USP 150 mg

Lamivir Oral Solution

Each 5 ml contains Lamivudine USP 50 mg

Description

Lamivudine is a synthetic nucleoside analogue with activity against the human immunodeficiency virus (HIV).

PHARMACOLOGY

Pharmacodynamics:

Lamivudine is a synthetic nucleoside analogue. Intracellularly, lamivudine is phosphorylated to its active 5-triphosphate metabolite, lamivudine triphosphate (L-TP). The principal mode of action of L-TP is inhibition of reverse transcriptase (RT) via DNA chain termination after incorporation of the nucleoside analogue. L-TP is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases alpha and beta, and mitochondrial DNA polymerase- gamma.

Pharmacokinetics

Absorption and distribution: Lamivudine was rapidly absorbed after oral administration in HIV-infected patients. Absolute bioavailability in 12 adult patients was 86% ± 16% (mean ± SD) for the 150-mg tablet. After oral administration of 2 mg/kg twice a day to 9 adults with HIV, the peak serum lamivudine concentration (C_{max}) was 1.5 ± 0.5 mg/ml (mean ± SD). The area under the plasma concentration versus time curve (AUC) and C_{min} increased in proportion to oral dose over the range from 0.25 to 10 mg/kg.

There was no significant difference in systemic exposure (AUC (infinity)) in the fed and fasted states; therefore, lamivudine tablets and oral solution may be administered with or without food.

Distribution: The apparent volume of distribution after IV administration of lamivudine to 20 patients was 1.3 ± 0.4 L/kg, suggesting that lamivudine distributes into extravascular spaces. Volume of distribution was independent of dose and did not correlate with body weight. Binding of lamivudine to human plasma proteins is low (<36%).

Metabolism: Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. In man, the only known metabolite of lamivudine is the trans-sulfoxide metabolite. Within 12 hours after a single oral dose of lamivudine in 6 HIV-infected adults, 5.2% ± 1.4% (mean ± SD) of the dose was excreted as the trans-sulfoxide metabolite in the urine. Se concentrations of this metabolite have not

Elimination: The majority of lamivudine is eliminated unchanged in urine. In HIV-infected subjects given a single 300-mg oral dose of lamivudine, renal clearance was 190 ml/min (mean ± SD). In most single-dose studies in HIV-infected patients, HBV-infected patients, or healthy subjects with serum sampling for 24 hours after dosing, the observed mean elimination half-life ($t_{1/2}$) ranged from 5 to 7 hours. In HIV-infected patients, total clearance was 385 ml/min (mean ± SD).

INDICATIONS

Lamivir is indicated for the treatment of HIV infection in combination with other antiretroviral drugs.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Adults

The recommended oral dose of Lamivir for adults is 300 mg daily, administered as either 150 mg twice daily or 300 mg once daily, in combination with other antiretroviral agents. If lamivudine is administered to a patient dually infected with HIV and HBV, the dosage indicated for HIV therapy should be used as part of an appropriate combination regimen (see Warnings and Precautions).

Paediatric patients (Infants/children/adolescents)

The recommended oral dose of Lamivir for paediatric patients 3 months to 16 years of age is 4 mg/kg twice daily (up to a maximum of 150 mg twice a day), administered in combination with other antiretroviral agents.

Dose Adjustment: It is recommended that doses of lamivudine be adjusted in accordance with renal function (see Table 1)

Table 1: Adjustment of Dosage of Lamivudine in Adults and Adolescents in Accordance With Creatinine Clearance

Creatinine Clearance (ml/min)	Recommended Dosage of Lamivudine
≥50	150 mg twice daily or 300 mg once daily
30-49	150 mg once daily
15-29	150 mg first dose, then 100 mg once daily
5-14	150 mg first dose, then 50 mg once daily
<5	50 mg first dose, then 25 mg once daily

No additional dosing of lamivudine is required after routine (4-hour) hemodialysis or peritoneal dialysis.

Although there are insufficient data to recommend a specific dose adjustment of lamivudine in pediatric patients with renal impairment, a reduction in the dose and/or an increase in the dosing interval should be considered.

Adults with Impaired Hepatic Function: No dose adjustment for lamivudine is required for patients with impaired hepatic function.

CONTRAINDICATIONS

Lamivir Tablets and Oral Solution are contraindicated in patients with previously demonstrated clinically significant hypersensitivity to any of the components of the product.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

In paediatric patients with a history of prior antiretroviral nucleoside exposure, a history of pancreatitis, or other significant risk factors for the development of pancreatitis, lamivudine should be used with caution. Treatment with lamivudine should be stopped immediately if clinical signs, symptoms or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur (see Undesirable Effects).

Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly With Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of antiretroviral nucleoside analogues alone or in combination, including lamivudine and other antiretrovirals. A majority of these cases have been in women. Obesity and prolonged nucleoside exposure may be risk factors. Particular caution should be exercised when administering lamivudine to any patient with known risk factors for liver disease, however, cases have also been reported in patients with no known risk factors. Treatment with lamivudine should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).



Important Differences Among Lamivudine-Containing Products

Lamivir Tablets and Oral Solution contain a higher dose of the same active ingredient (lamivudine) than in Lamivir-HBV Tablets. Lamivir-HBV was developed for patients with chronic hepatitis B. The formulation and dosage of lamivudine in Lamivir-HBV are not appropriate for patients dually infected with HIV and HBV. Lamivudine has not been adequately studied for treatment of chronic hepatitis B in patients dually infected with HIV and HBV. If treatment with Lamivir-HBV is prescribed for chronic hepatitis B for a patient with unrecognized or untreated HIV infection, rapid emergence of HIV resistance is likely to result because of the subtherapeutic dose and the inappropriateness of monotherapy HIV treatment. If a decision is made to administer lamivudine to patients dually infected with HIV and HBV, Lamivir Tablets, Lamivir Oral Solution, or Duovir Tablets should be used as part of an appropriate combination regimen. Duovir (a fixed-dose combination tablet of lamivudine and zidovudine) should not be administered concomitantly with Lamivir, Lamivir-HBV or Zidovir.

Post-treatment Exacerbations Of Hepatitis

In clinical trials in non-HIV-infected patients treated with lamivudine for chronic hepatitis B, clinical and laboratory evidence of exacerbations of hepatitis have occurred after discontinuation of lamivudine. These exacerbations have been detected primarily by serum ALT elevations in addition to re-emergence of HBV DNA. Although most events appear to have been self-limited, fatalities have been reported in some cases. Similar events have been reported from post-marketing experience after changes from lamivudine-containing HIV treatment regimens to non-lamivudine-containing regimens in patients infected with both HIV and HBV. The causal relationship to discontinuation of lamivudine treatment is unknown. Patients should be closely monitored with both clinical and laboratory followup for at least several months after stopping treatment. There is insufficient evidence to determine whether re-initiation of lamivudine alters the course of post-treatment exacerbations of hepatitis.

Use With Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

In vitro studies have shown ribavirin can reduce the phosphorylation of pyrimidine nucleoside analogues such as lamivudine. Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV/HCV virologic suppression) was seen when ribavirin was co-administered with lamivudine in HIV/HCV co-infected patients, hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV and interferon alfa with or without ribavirin. Patients receiving interferon alfa with or without ribavirin and lamivudine should be closely monitored for treatment-associated toxicities, especially hepatic decompensation. Discontinuation of lamivudine should be considered as medically appropriate. Dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both should also be considered if worsening clinical toxicities are observed, including hepatic decompensation (e.g., Childs Pugh >6) (see the complete prescribing information for interferon and ribavirin).

Patients With HIV And Hepatitis B Virus Coinfection

Safety and efficacy of lamivudine have not been established for treatment of chronic hepatitis B in patients dually infected with HIV and HBV.

In non-HIV-infected patients treated with lamivudine for chronic hepatitis B, emergence of lamivudine-resistant HBV has been detected and has been associated with diminished treatment response. Emergence of hepatitis B virus variants associated with resistance to lamivudine has also been reported in HIV-infected patients who have received lamivudine-containing antiretroviral regimens in presence of concurrent infection with hepatitis B virus. Post-treatment exacerbations of hepatitis have also been reported.

Immune Reconstitution Syndrome:

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including lamivudine. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune system responds may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

Differences Between Dosing Regimens:

Trough levels of lamivudine in plasma and of intracellular lamivudine triphosphate were lower with once daily dosing than with twice daily dosing. The clinical significance of this observation is not known.

Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat, including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance", have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The frequency and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

Information for diabetic patient

Diabetic patients should be advised that each 15-mL dose of Lamivir contains 6.75 grams of sucrose.

Drug Interactions

Lamivudine is predominantly eliminated in the urine by active organic cationic transport system (e.g., trimethoprim). The possibility of interactions with other drugs administered concurrently should be considered, particularly when their main route of elimination is active renal secretion via the organic cationic transport system (e.g., trimethoprim).

Trimethoprim 160 mg and sulfamethoxazole 800 mg (TMP/SMX) once daily has been shown to increase lamivudine exposure (AUC) by 43%. No change in dose of either drug is recommended. There is no information regarding the effect on lamivudine pharmacokinetics of higher doses of TMP/SMX such as those used to treat PCP. No data are available regarding interactions with other drugs that have renal clearance mechanisms similar to that of lamivudine. Lamivudine and zalcitabine may inhibit the intracellular phosphorylation of one another. Therefore, use of lamivudine in combination with zalcitabine is not recommended.

Renal Impairment

Reduction of the dose of lamivudine is recommended for patients with impaired renal function (see Dosage and Administration).

Pregnancy

Pregnancy Category C. In 2 clinical studies conducted in South Africa, pharmacokinetic measurements were performed on samples from pregnant women who received lamivudine beginning at Week 38 of gestation (10 women who received 150 mg twice daily in combination with zidovudine and 10 who received lamivudine 300 mg twice daily without other antiretrovirals) or beginning at Week 36 of gestation (15 women who received lamivudine 150 mg twice daily in combination with zidovudine). These studies were not designed or powered to provide efficacy information. Lamivudine pharmacokinetics in the pregnant women were similar to those obtained following birth and in non-pregnant adults. Lamivudine concentrations were generally similar in maternal, neonatal, and cord serum samples. In a subset of subjects from whom amniotic fluid specimens were obtained following natural rupture of membranes, amniotic fluid concentrations of lamivudine ranged from 1.2 to 2.5 mcg/mL (150 mg twice daily) and 2.1 to 5.2 mcg/mL (300 mg twice daily) and were typically greater than 2 times the maternal serum levels. See the "Undesirable Effects" section for the limited late-pregnancy safety information available from these studies. Lamivudine should be used during pregnancy only if the potential benefits outweigh the risks.

Lactation

It is recommended that HIV-infected mothers do not breastfeed their infants to avoid risking post-natal transmission of HIV infection. Lamivudine is excreted in human milk. Because of both the potential for HIV transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breast feed if they are receiving lamivudine.

Paediatric Use

The safety and effectiveness of twice daily lamivudine in combination with other antiretroviral agents have been established in paediatric patients three months of age and older.

UNDESIRABLE EFFECTS

Adults: Selected clinical adverse events with a $\geq 5\%$ frequency during therapy with lamivudine 150 mg twice daily plus zidovudine 200 mg 3 times daily compared with zidovudine are listed in Table 2.

Table 2. Selected Clinical Adverse Events ($\geq 5\%$ Frequency) in Four Controlled Clinical Trials (A3001, A3002, B3001, B3002)

Adverse Event	Lamivudine 150 mg Twice Daily plus Zidovudine (n = 251)	Zidovudine* (n = 230)
Body as a Whole		



Malaise & fatigue Fever or chills	27% 10%	23% 12%
Digestive Nausea Diarrhea Anorexia and/or Decreased appetite Abdominal pain Abdominal cramps Dyspepsia	33% 18% 13% 10% 9% 6% 5%	29% 22% 12% 7% 11% 3% 5%
Nervous system Neuropathy Insomnia & other sleep disorders Dizziness Depressive disorders	12% 11% 10% 9%	10% 7% 4% 4%
Respiratory Nasal signs and Symptoms Cough	20% 18%	11% 13%
Skin Skin rashes	9%	6%
Musculoskeletal Musculoskeletal pain Myalgia Arthralgia	12% 8% 5%	10% 6% 5%

* Either zidovudine monotherapy or zidovudine in combination with zalcitabine
The types and frequencies of clinical adverse events reported in patients receiving lamivudine 300 mg once daily or lamivudine 150 mg twice daily were similar. The most common adverse events in both treatment groups were nausea, dizziness, fatigue and/or malaise, headache, dreams, insomnia and other sleep disorders, and skin rash.

Pancreatitis was observed in 9 of the 2,613 adult patients (0.3%) who received lamivudine in the controlled clinical trials EPY20001, NUCA3001, NUCB3001, NUCB3002, and B3007. Selected laboratory abnormalities observed during therapy are summarized in Table 3.

Table 3. Frequencies of Selected Laboratory Abnormalities in Adults in Four 24-Week Surrogate Endpoint Studies (A3001, A3002, B3001, B3002) and a Clinical Endpoint Study (B3007)

Test (Threshold Level)	24-Week Surrogate Studies*	Zidovudine† therapy	Lamivudine plus current	Placebo plus current Therapy‡
Absolute neutrophil count (<750/mm ³)	7.2%	5.4%	15%	13%
Hemoglobin (< 8.0 g/dL)	2.9%	1.8%	2.2%	3.4%
Platelets (< 50,000/mm ³)	0.4%	1.3%	2.8%	3.8%
ALT (> 5.0xULN)	3.7%	3.6%	3.8%	1.9%
AST (<5.0 x ULN)	1.7%	1.8%	4.0%	2.1%
Bilirubin (> 2.5 x ULN)	0.8%	0.4%	ND	ND
Amylase (> 2.0 x ULN)	4.2%	1.5%	2.2%	1.1%

† The median duration on study was 19 months

‡ Either zidovudine monotherapy or zidovudine in combination with zalcitabine
‡ Current therapy was either zidovudine, zidovudine plus didanosine, or zidovudine plus lamivudine plus didanosine.
ULN = Upper limit of normal.
ND = Not done.

In small, uncontrolled studies in which pregnant women were given lamivudine in combination with zidovudine beginning in the last few weeks of pregnancy (See WARNINGS & PRECAUTIONS: Pregnancy), reported adverse events included anemia, leukopenia, thrombocytopenia, and complications of labor and delivery. In postmarketing experience, liver dysfunction, abnormal liver and pancreatic tests have been reported in women who received lamivudine in combination with zidovudine and other antiretroviral drugs during pregnancy. It is not known whether risks associated with lamivudine are altered in pregnant women compared to other HIV-infected patients.

The frequencies of selected laboratory abnormalities reported in patients receiving lamivudine 300 mg once daily or lamivudine 150 mg twice daily were similar.

Pediatric Patients: Selected clinical adverse events and physical findings with a ≥ 5% frequency during therapy with lamivudine 4 mg/kg twice daily plus zidovudine 160 mg/m² 3 times daily compared with didanosine in therapy-naïve (≤56 days of antiretroviral therapy) pediatric patients are listed in Table 4.

Table 4. Selected Clinical Adverse Events and Physical Findings (≥ 5% Frequency) in Pediatric Patients in Study ACTG300

Adverse event	Lamivudine plus Zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Body as a Whole Fever	25%	32%
Digestive Hepatomegaly Nausea and vomiting Diarrhea Stomatitis Splenomegaly	11% 8% 8% 6% 5%	11% 7% 6% 12% 8%
Respiratory Cough Abnormal breath sounds/ wheezing	15% 7%	18% 9%
Ear, Nose and Throat Signs or symptoms of ears* Nasal discharge or congestion	7% 8%	6% 11%
Other Skin rashes Lymphadenopathy	12% 9%	14% 11%

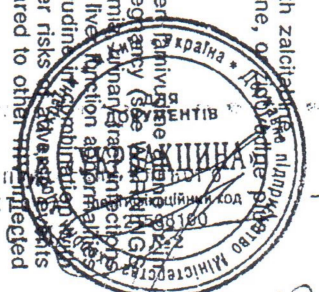
*Includes pain, discharge, erythema, or swelling of an ear.

Selected laboratory abnormalities experienced by therapy-naïve (≤ 56 days of antiretroviral therapy) pediatric patients are listed in Table 5.

Table 5. Frequencies of Selected Laboratory Abnormalities in Pediatric Patients in Study ACTG300

Test (Threshold Level)	Lamivudine plus Zidovudine	Didanosine
Absolute neutrophil count (< 400/mm ³)	8%	3%
Hemoglobin (< 7.0 g/dL)	4%	2%
Platelets (< 50,000/mm ³)	1%	3%
ALT (> 10 x ULN)	1%	3%
AST (> 10 x ULN)	2%	4%
Lipase (> 2.5 x ULN)	3%	3%
Total Amylase (> 2.5 x ULN)	3%	3%

ULN = Upper Limit of normal



1003

Pancreatitis, which has been fatal in some cases, has been observed in antiretroviral nucleoside-experienced pediatric patients receiving lamivudine alone or in combination with other antiretroviral agents. In an open-label dose-escalation study (A2002), 14 patients (14%) developed pancreatitis while receiving monotherapy with lamivudine. Three of these patients died of complications of pancreatitis. In a second open-label study (A2005), 12 patients (18%) developed pancreatitis. In Study ACTG300, pancreatitis was not observed in 236 patients randomized to lamivudine plus zidovudine. Pancreatitis was observed in 1 patient in this study who received open-label lamivudine in combination with zidovudine and ritonavir following discontinuation of didanosine monotherapy.

Paresthesias and peripheral neuropathies were reported in 15 patients (15%) in Study A2002, 6 patients (9%) in Study A2005, and 2 patients (<1%) in Study ACTG300.

Limited short-term safety information is available from 2 small, uncontrolled studies in South Africa in neonates receiving lamivudine with or without zidovudine for the first week of life following maternal treatment starting at Week 38 or 36 of gestation. Adverse events reported in these neonates included increased liver function tests, anemia, diarrhea, electrolyte disturbances, hypoglycemia, jaundice and hepatomegaly, rash, respiratory infections, sepsis, and syphilis; 3 neonates died (1 from gastroenteritis with acidosis and convulsions, 1 from traumatic injury, and 1 from unknown causes). Two other nonfatal gastroenteritis or diarrhea cases were reported, including 1 with convulsions; 1 infant had transient renal insufficiency associated with dehydration. The absence of control groups further limits assessments of causality, but it should be assumed that perinatally-exposed infants may be at risk for adverse events comparable to those reported in pediatric and adult HIV-infected patients treated with lamivudine-containing combination regimens. Long-term effects of in utero and infant lamivudine exposure are not known.

Observed During Clinical Practice: In addition to adverse events reported from clinical trials, the following events have been identified during post-approval use of lamivudine. Because they are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. These events have been chosen for inclusion due to a combination of their seriousness, frequency of reporting, or potential causal connection to lamivudine.

Body as a Whole: Redistribution/accumulation of body fat

Digestive: Stomatitis.

Endocrine and Metabolic: Hyperglycemia.

General: Weakness.

Hemic and Lymphatic: Anemia (including pure red cell aplasia and severe anemia progressing on therapy), lymphadenopathy, splenomegaly.

Hepatic and Pancreatic: Lactic acidosis and hepatic steatosis, pancreatitis, posttreatment exacerbation of hepatitis B (see WARNINGS and PRECAUTIONS).

Hypersensitivity: Anaphylaxis, urticaria.

Musculoskeletal: Muscle weakness, CPK elevation, rhabdomyolysis.

Nervous: Paresthesia, peripheral neuropathy.

Respiratory: Abnormal breath sounds/wheezing.

Skin: Alopecia, rash, pruritus.

OVERDOSE

There is no known antidote for lamivudine. One case of an adult ingesting 6 g of lamivudine was reported; there were no clinical signs or symptoms noted and hematological tests remained normal. Two cases of paediatric overdose have been reported. One case was a single dose of 7 mg/kg of lamivudine; the second case involved use of 5 mg/kg of lamivudine twice daily for 30 days. There were no clinical signs or symptoms noted in either case. Because a negligible amount of lamivudine was removed via 4-hour haemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous haemodialysis would provide clinical benefit in a lamivudine overdose event. If overdose occurs, the patient should be monitored, and standard supportive treatment applied as required.

Storage :

Lamivir-150 Tablets

Lamivir Oral Solution

Do not store above 30°C

Do not store above 25°C

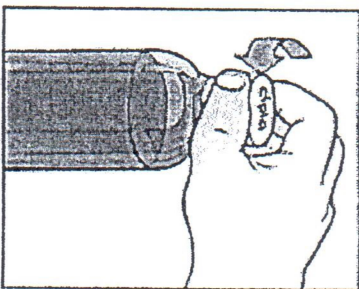
Presentation
Lamivir-150 Tablets
Lamivir Oral Solution

Blister pack of 10 tablets
Container of 60 tablets
Bottle of 100 ml with syringe
Bottle of 200 ml with syringe

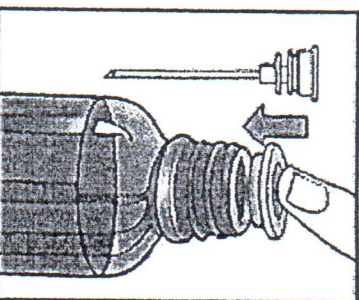
**PATIENT INFORMATION
FOR LAMIVIR ORAL SOLUTION**

To facilitate accurate dosing, Lamivir liquid is supplied along with each millilitre (ml) of the liquid is equivalent to 10 mg of the drug.

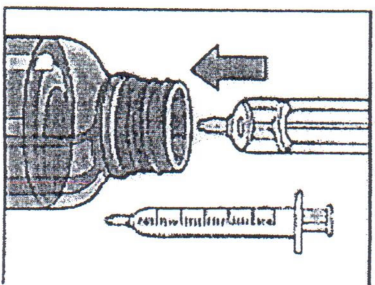
MEASURING THE REQUIRED DOSE USING THE SYRINGE:



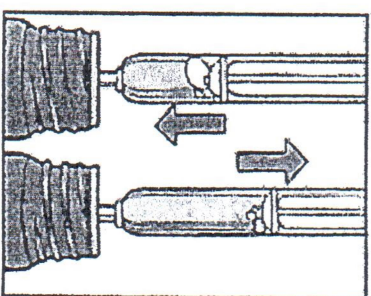
1. Remove the cap.



2. Introduce the cannula completely into the bottle till the white cap reaches the mouth of the bottle.



3. Remove the plastic case of the syringe. Insert the syringe into the white cap of the cannula.



4. Draw the required volume of liquid (as prescribed by the doctor) into the syringe ensuring that no large bubbles are present in the syringe. Presence of a few minute bubbles will not adversely affect the dosage.

5. Administer the dose into mouth by pushing syringe plunger. Swallow the liquid. Rinse the syringe with clean water.

ЗАСТ. ПИ.
ДИРЕКТОР
І ПУТ С. М.



Handwritten number: 4682

Usage exclusivement réservé à un praticien agréé ou un hôpital ou un laboratoire

Comprimés de lamivudine de 150 mg Solution buvable de lamivudine

Lamivir

AVERTISSEMENT
ON A SIGNALÉ DES CAS, PARFOIS MORTELS, D'ACIDOSE LACTIQUE ET D'HÉPATOMÉGALIE SÈVÈRE AVEC STÉATOSE PENDANT L'ADMINISTRATION D'ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES EN MONOTHÉRAPIE OU EN MULTITHÉRAPIE, Y COMPRIS LA LAMIVUDINE ET D'AUTRES AGENTS ANTIRÉTROVIRAUX (VOIR AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS).
LES COMPRIMÉS ET LA SOLUTION BUVALE DE LAMIVIR (UTILISES POUR TRAITER L'INFECTION PAR LE VIH) CONTIENNENT UNE PLUS FORTE DOSE DU PRINCIPE ACTIF (LAMIVUDINE) QUE LES COMPRIMÉS DE LAMIVIR-HBV (UTILISES POUR TRAITER L'HÉPATITE B CHRONIQUE). LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH NE DOIVENT PRENDRE QUE LES POSOLOGIES RECOMMANDÉES POUR LE TRAITEMENT DE CETTE INFECTION (VOIR AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS).
DES EXACÉRBERATIONS AIGÜES SÈVÈRES DE L'HÉPATITE B ONT ÉTÉ SIGNALÉES APRÈS L'ARRÊT DE LA PRISE DE LAMIVUDINE CHEZ DES PATIENTS CO-INFECTÉS PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (HVB) ET PAR LE VIH. LA FONCTION HÉPATIQUE DE CES PATIENTS DOIT ÊTRE SURVEILLÉE ÉTROITEMENT AVEC UN SUIVI CLINIQUE ET DES TESTS EN LABORATOIRE PENDANT AU MOINS PLUSIEURS MOIS. LE CAS ÉCHÉANT, UN TRAITEMENT ANTI-HÉPATITE B DEVRA ÊTRE INSTAURÉ (VOIR AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS).

Composition

Comprimés de Lamivir-150

Chaque comprimé pelliculé contient Lamivudine USP 150 mg

Solution buvable de Lamivir

Chaque 5 ml contient Lamivudine USP 50 mg

Description

La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique présentant une certaine action contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamique :

La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique. À l'intérieur de la cellule, la lamivudine subit une phosphorylation produisant son métabolite actif, le 5'-triphosphate (triphosphate de lamivudine ou TP-L). Le principal mode d'action du TP-L est l'inhibition de la transcriptase inverse (TI) par interruption de la chaîne d'ADN après l'incorporation de l'analogue nucléosidique. Le TP-L est un faible inhibiteur de l'ADN polymérase alpha et bêta des mammifères et de l'ADN polymérase gamma mitochondrial.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution : Après administration orale, la lamivudine est absorbée rapidement chez les patients infectés par le VIH. Chez 12 patients adultes étudiés, la biodisponibilité absolue était de 86 % ± 16 % (moyenne ± écart-type) pour le comprimé de 150 mg. Après l'administration orale de 2 mg/kg deux fois par jour à 9 adultes infectés par le VIH, la concentration sérique maximale de lamivudine (C max) était de 1,5 ± 0,5 µg/ml (moyenne ± écart-type). L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique par rapport au temps et la C max ont augmenté proportionnellement à la dose orale, pour des doses allant de 0,25 à 10 mg/kg. On n'a noté aucune différence significative quant à l'exposition systémique (ASC (infinité)), que le patient soit à jeun ou non ; par conséquent, les comprimés et la solution buvable de lamivudine peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

Distribution : Le volume de distribution apparent après l'administration intraveineuse de lamivudine à 20 patients était de 1,3 ± 0,4 l/kg, ce qui indique que la lamivudine est distribuée dans les espaces extravasculaires. Le volume de distribution ne dépendait pas de la dose et ne présentait aucune corrélation avec le poids corporel. La liaison de la lamivudine aux protéines plasmatiques humaines est faible (<36 %).

Métabolisme : Le métabolisme de la lamivudine constitue une voie mineure d'élimination. Chez l'homme, le seul métabolite connu de la lamivudine est le trans-sulfoxyde. Dans les 12 heures suivant la prise d'une dose orale unique de lamivudine par 6 adultes infectés par le VIH, 5,2 % ± 1,4 % (moyenne ± écart-type) de la dose était excrétée sous forme de métabolite trans-sulfoxyde dans l'urine. Les concentrations sériques de ce métabolite n'ont pas été mesurées.

Élimination : La plus grande partie de la lamivudine est éliminée sous sa forme native dans l'urine. Chez 9 patients en bonne santé ayant pris une dose orale unique de 300 mg de lamivudine, la clairance rénale était de 199,7 ± 56,9 ml/min (moyenne ± écart-type). Dans les 12 heures de la clairance rénale, la lamivudine est éliminée dans l'urine. Les patients infectés par le VIH ont des patients infectés par le VIH ou des patients en bonne santé, avec prélèvement sériques pendant 24 heures suivant la prise de la dose, la demi-vie d'élimination apparente observée (t 1/2) oscillait entre 5 et 7 heures. Chez les patients infectés par le VIH, la clairance rénale totale était de 398,5 ± 69,1 ml/min (moyenne ± écart-type).

INDICATIONS

Le Lamivir est destiné à être utilisé en association à d'autres agents anti-rétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

La posologie orale recommandée de Lamivir pour les adultes est de 300 mg par jour, à raison de soit 150 mg deux fois par jour, soit 300 mg une fois par jour, en association à d'autres agents anti-rétroviraux.

Dans le cas des patients co-infectés par le VIH et le VHB, la posologie de lamivudine indiquée pour le traitement du VIH doit être utilisée comme l'un des éléments d'un schéma posologique de combinaison approprié (voir Avertissements et précautions).

Population pédiatrique (nourissons/enfants/adolescents)

La posologie orale recommandée de Lamivir pour les jeunes patients de 3 mois à 16 ans est de 4 mg/kg deux fois par jour (jusqu'à concurrence de 150 mg deux fois par jour), en association à d'autres agents anti-rétroviraux.

Ajustement de la posologie : Il est recommandé d'ajuster la posologie de lamivudine en tenant compte de la fonction rénale (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Ajustement de la posologie de lamivudine chez les adultes et les adolescents en fonction de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie de lamivudine recommandée
≥50	150 mg deux fois par jour ou 300 mg une fois par jour
30-49	150 mg une fois par jour
15-29	150 mg pour la première dose, puis 100 mg une fois par jour
5-14	150 mg pour la première dose, puis 50 mg une fois par jour
<5	50 mg pour la première dose, puis 25 mg une fois par jour

Aucune posologie supplémentaire de lamivudine n'est requise après une hémodialyse de routine (4 heures) ou une dialyse péritonéale.

Bien que les données recueillies ne soient pas suffisantes pour recommander un ajustement spécifique de la posologie de lamivudine chez les patients pédiatriques présentant une atteinte rénale, on doit envisager de réduire la dose et/ou d'augmenter l'intervalle posologique. Adultes présentant une atteinte de la fonction hépatique : Aucun ajustement de la posologie de lamivudine n'est requis pour les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique.

CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés et la solution buvable de Lamivir sont contre-indiqués aux patients ayant présenté une hypersensibilité cliniquement significative à l'un des composants du produit.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

La lamivudine doit être utilisée avec prudence chez les patients pédiatriques ayant déjà été exposés à un agent anti-rétroviral nucléosidique ou ayant des antécédents de pancréatite ou présentant d'autres facteurs de risques importants de pancréatite. Le traitement par lamivudine doit être interrompu immédiatement en cas de signes cliniques, de symptômes ou d'anomalies dans les valeurs de laboratoire suggérant une pancréatite (voir Événements indésirables).

Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques en monothérapie, ou en multithérapie, y compris la lamivudine et d'autres agents anti-rétroviraux. La majorité de ces cas est survenue chez des femmes. L'obésité et l'exposition prolongée aux agents nucléosidiques peuvent constituer des facteurs de risque. Il faut user de beaucoup de prudence lors de l'administration de lamivudine chez tout patient présentant des facteurs de risques connus de maladie hépatique ; cependant, des cas ont également été signalés chez des patients ne présentant aucun risque connu. Le traitement par lamivudine doit être interrompu chez tout patient présentant des signes cliniques ou obtenant des valeurs en laboratoire suggérant une



acidose lactique ou une hépatotoxicité marquée (qui peuvent comprendre une hépatomégalie et une stéatose même en absence d'élévations marquées des transaminases).

Différences importantes entre les produits contenant de la lamivudine
Les comprimés et la solution buvable de Lamivir contiennent de la lamivudine principe actif (lamivudine) que les comprimés de Lamivir-HBV. Le Lamivir-HBV a été mis au point pour les patients souffrant d'hépatite B chronique.

La composition et le dosage de lamivudine dans le Lamivir-HBV ne sont pas appropriés pour les patients co-infectés par le VIH et le VHB. La lamivudine n'a pas été suffisamment étudiée dans le cadre du traitement de l'hépatite B chronique chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB. Si un traitement par Lamivir-HBV est prescrit pour l'hépatite B chronique chez un patient souffrant d'une infection par le VIH non reconnue ou non traitée, une émergence de la résistance du VIH se produira probablement en raison de la posologie sous-thérapeutique et de l'impropriété du traitement anti-VIH en monothérapie. Si la lamivudine est toutefois administrée chez un patient co-infecté par le VIH et le VHB, les comprimés de Lamivir, la solution buvable de Lamivir ou les comprimés de Duovir doivent être utilisés comme éléments d'une multithérapie appropriée. Le Duovir (un comprimé de lamivudine et de zidovudine à dose fixée) ne doit pas être co-administré avec le Lamivir, le Lamivir-HBV ou le Zidovir.

Exacerbations de l'hépatite après traitement

Lors d'essais cliniques portant sur des patients non infectés par le VIH et traités par lamivudine pour l'hépatite B chronique, on a noté des signes cliniques et en laboratoire d'exacerbations de l'hépatite après l'arrêt de la prise de lamivudine. Ces exacerbations ont été détectées principalement par des élévations des valeurs sériques d'ALT en plus de la ré-émergence de l'ADN du VHB. Bien que la plupart de ces événements semblent avoir été autolimités, des cas mortels ont été signalés. Des événements similaires ont été signalés, après la mise sur le marché, chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, suite au passage d'un traitement anti-VIH comprenant de la lamivudine à un traitement n'en contenant pas. La relation de causalité avec l'arrêt du traitement par lamivudine n'est pas connue. Les patients doivent être surveillés étroitement avec un suivi clinique et des tests en laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Les données obtenues ne permettent pas de savoir si la réinstauration du traitement par lamivudine évite les exacerbations de l'hépatite après traitement.

Usage avec des schémas posologiques comprenant de l'interféron et de la ribavirine

Des études *in vitro* ont montré que la ribavirine peut réduire la phosphorylation des analogues nucléosidiques comprenant de la pyrimidine, comme la lamivudine. Bien que l'on n'ait noté aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (par exemple, perte de suppression virologique contre le VIH/HIVC) lorsque de la ribavirine était co-administrée avec de la lamivudine chez des patients co-infectés par le VIH/HIVC, une décompensation hépatique (parfois mortelle) s'est produite chez des patients co-infectés par le VIH/HIVC recevant une multithérapie anti-rétrovirale anti-VIH et de l'interféron alpha avec ou sans ribavirine. Les patients prenant de l'interféron alpha avec ou sans ribavirine et de la lamivudine doivent être étroitement surveillés pour détecter toute toxicité associée au traitement, en particulier une décompensation hépatique. L'arrêt de la prise de lamivudine doit être envisagé, si celle-ci est appropriée du point de vue médical. Une diminution de la posologie ou bien un arrêt de la prise d'interféron alpha, de ribavirine, ou des deux, doivent être également envisagés si une aggravation des toxicités est notée, y compris une décompensation hépatique (par exemple, un score de Childs Pugh >6) (voir les informations complètes de prescription de l'interféron et de la ribavirine).

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B

L'innocuité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies dans le cadre du traitement de l'hépatite B chronique chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB.

Chez les patients n'étant pas infectés par le VIH mais traités par lamivudine pour l'hépatite B chronique, une émergence de la résistance à la lamivudine par le VHB a été détectée et associée à une diminution de la réponse au traitement. L'émergence de variantes du virus de l'hépatite B associées à la prise de lamivudine a également été notée chez des patients co-infectés par le VIH et par le virus de l'hépatite B, qui avaient reçu des schémas posologiques anti-rétroviraux comprenant de la lamivudine. Des exacerbations de l'hépatite après le traitement ont également été signalées.

Syndrome de reconstitution immunitaire :

Dans des cas de syndrome de reconstitution immunitaire ont été signalés chez des patients traités par multithérapie anti-rétrovirale, y compris par lamivudine. Pendant la phase initiale du traitement par agents anti-rétroviraux en multithérapie, les patients présentant une réponse immunitaire peuvent manifester une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (comme des infections au *Mycobacterium avium*, cytomégalovirus, *Pneumocystis jirovecii pneumonia* [PCP] ou tuberculose) pouvant nécessiter une évaluation plus profonde et un traitement.

Différences entre les schémas posologiques :

Les concentrations minimales de lamivudine dans le plasma et de triphosphate de lamivudine intracellulaire étaient plus basses avec le schéma posologique administré une fois par jour (rapport à 100 mg administré deux fois par jour). La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Certains patients recevant un traitement anti-rétroviral ont présenté une redistribution de la masse de tissus adipeux corporels, y compris obésité viscérale abdominale, accumulation de la masse grasse rétro-cervicale (bosse du bison), perte de tissus adipeux sous-cutanés périphériques ou faciaux, hypertrophie mammaire et « apparence cushingoïde ». Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces événements ne sont pas connus. Aucune relation de causalité n'a été établie.

Informations destinées aux patients diabétiques

Les patients diabétiques doivent être prévenus qu'une dose de solution buvable de Lamivir de 100 mg contient 6,75 g de sucrose.

Interactions médicamenteuses

La lamivudine est principalement éliminée dans l'urine par sécrétion canionique organique active. La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments co-administrés doit être envisagée, en particulier lorsque la voie principale d'élimination est la sécrétion rénale active par transport canionique organique (par exemple, la triméthoprime).

Une prise quotidienne de triméthoprime 160 mg et de sulfaméthoxazole 800 mg (TMP/SMX) peut provoquer une augmentation de l'exposition à la lamivudine (ASC) de 43%. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour l'un quelconque de ces médicaments.

Aucune information n'a été recueillie concernant l'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine engendré par des doses plus élevées de TMP/SMX, telles que celles utilisées dans le traitement de la PCP. Aucune donnée n'est disponible concernant les interactions avec les autres médicaments ayant un mécanisme de clairance rénale similaire à celui de la lamivudine.

La lamivudine et la zalcitabine peuvent inhiber la phosphorylation intracellulaire l'une de l'autre. Par conséquent, l'administration de la lamivudine en association à la zalcitabine n'est pas recommandée.

Atteinte rénale
La diminution de la posologie de lamivudine est recommandée pour les patients présentant une atteinte de la fonction rénale (voir Posologie et administration).

Femmes enceintes

Catégorie C pour la grossesse. Dans 2 études cliniques menées en Afrique du Sud, des mesures pharmacocinétiques ont été réalisées dans des échantillons prélevés sur des femmes enceintes prenant de la lamivudine à partir de la 36^{ème} semaine de grossesse (10 femmes prenant 150 mg deux fois par jour en association à de la zidovudine et 10 femmes recevant de la lamivudine à raison de 300 mg deux fois par jour en monothérapie) ou à partir de la 36^{ème} semaine de gestation (16 femmes prenant de la lamivudine à raison de 150 mg deux fois par jour en association à de la zidovudine). Ces études n'étaient pas conçues ni menées pour fournir des informations sur l'efficacité du traitement. Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine chez les femmes enceintes étaient similaires à celles obtenues après l'accouchement et chez les femmes adultes n'étant pas enceintes. Les concentrations de lamivudine étaient généralement similaires dans les échantillons sériques de la mère, du nourrisson et du cordon ombilical. Dans un sous-groupe de patientes parmi lesquelles des échantillons de liquide amniotique avaient été obtenus suivant la rupture naturelle des membranes, les concentrations de lamivudine dans le liquide amniotique allaient de 1,2 à 2,5 µg/ml (150 mg deux fois par jour) et de 2,1 à 5,2 µg/ml (300 mg deux fois par jour) et étaient typiquement supérieures à 2 fois les concentrations dans le sérum de la mère. Voir la section « Événements indésirables » pour les informations limitées sur l'innocuité pendant les derniers mois de la grossesse, obtenues lors de ces études. La lamivudine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels surpassent les risques.

Femmes qui allaitent

Il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant de façon à éviter le risque de transmission post-natale du VIH à ce dernier. La lamivudine est excrétée dans le lait maternel. En raison du risque de transmission du VIH et de survenue possible d'événements indésirables graves chez le nourrisson allaité, les mères prenant de la lamivudine doivent être avisées de ne pas allaiter.

Usage pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de la prise de lamivudine deux fois par jour en association à d'autres agents anti-rétroviraux ont été établies chez les patients pédiatriques âgés d'au moins trois mois.

EFFETS INDÉSIRABLES

Adultes : Des événements indésirables cliniques spécifiques, survenus à une fréquence $\geq 5\%$ pendant le traitement par lamivudine à raison de 150 mg deux fois par jour en association à de la zidovudine à raison de 200 mg 3 fois par jour par comparaison à ceux notés avec la zidovudine, sont indiqués dans le tableau 2.



Tableau 2. Événements indésirables cliniques spécifiques (fréquence ≥5 %) survenus dans quatre essais cliniques contrôlés (A3001, A3002, B3001, B3002)

Événement indésirable	Lamivudine 150 mg deux fois par jour plus zidovudine (n = 251)	Zidovudine* (n = 230)
Corps dans son ensemble		
Maux de tête	35 %	27 %
Malaise et fatigue	27 %	23 %
Fièvre ou frissons	10 %	12 %
Système digestif		
Nausée	33 %	29 %
Diarrhée	18 %	22 %
Nausée et vomissements	13 %	12 %
Anorexie et/ou diminution de l'appétit	10 %	7 %
Douleurs abdominales	9 %	11 %
Crampes abdominales	6 %	3 %
Dyspepsie	5 %	5 %
Système nerveux		
Neuropathie	12 %	10 %
Insomnie et autres troubles du sommeil	11 %	7 %
Vertiges	10 %	4 %
Troubles dépressifs	9 %	4 %
Système respiratoire		
Signes et symptômes nasaux	20 %	11 %
Toux	18 %	13 %
Peau		
Eruptions cutanées	9 %	6 %
Système musculo-squelettique		
Douleurs musculo-squelettiques	12 %	10 %
Myalgie	8 %	5 %
Arthralgie	5 %	5 %

*Soit zidovudine en monothérapie, soit zidovudine en association à de la zalcitabine

Les types et les fréquences des événements indésirables cliniques signalés chez des patients prenant de la lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour ou de la lamivudine à raison de 150 mg deux fois par jour étaient similaires. Les événements indésirables les plus fréquents dans les deux groupes de traitement étaient les suivants : nausée, vertiges, fatigue et/ou malaise, maux de tête, rêves, insomnie et autres troubles du sommeil, et éruption cutanée.

Une pancréatite a été observée chez 9 des 2 673 patients adultes (0,3 %) qui prenaient de la lamivudine dans les essais cliniques contrôlés EPV20001, NUCA3001, NUCA3002, NUCB3001, NUCB3002 et B3007. Les anomalies sélectionnées, s'étant produites dans les valeurs de laboratoire pendant le traitement, sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. Fréquences d'anomalies spécifiques s'étant produites dans les valeurs de laboratoire chez des adultes pendant quatre études de 24 semaines en point final de substitution (A3001, A3002, B3001, B3002) et pendant une étude clinique en point final (B3007)

Test (niveau seuil)	Études de 24 semaines en point final de substitution*	Étude clinique en point final*
Nombre absolu de neutrophiles (<750/mm ³)	7,2 %	15 %
Hémoglobine (< 8,0 g/dl)	2,9 %	2,2 %
Plaquettes sanguines (< 50 000/mm ³)	0,4 %	2,8 %
SGPT (> 5,0 x LSN)	3,7 %	3,8 %
SGOT (> 5,0 x LSN)	1,7 %	4,0 %
Bilirubine (> 2,5 x LSN)	0,8 %	—
Amylase (> 2,0 x LSN)	4,2 %	2,2 %

*a durée médiane de l'étude était de 12 mois.

† Soit zidovudine en monothérapie, soit zidovudine en association à de la zalcitabine

‡ Le traitement en cours était soit de la zidovudine, soit de la zidovudine plus de la zalcitabine.

LSN = Limite supérieure de la normale

— = Non testé

Lors d'études non contrôlées de petite envergure, lors desquelles on avait administré à des femmes enceintes de la lamivudine en monothérapie ou en association à de la zidovudine pendant les dernières semaines de la grossesse (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, Femmes enceintes), les événements indésirables signalés comprenaient l'anémie, des infections urinaires et des complications pendant l'accouchement. Après la mise sur le marché de lamivudine, si les risques d'événements indésirables associés à la prise de lamivudine sont différents chez les femmes enceintes par rapport aux autres patients infectés par le VIH.

La fréquence de ces anomalies spécifiques s'étant produites dans les valeurs de laboratoire chez des patients prenant de la lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour ou de la lamivudine à raison de 150 mg deux fois par jour étaient similaires.

Patients pédiatriques : Les manifestations physiques et les événements indésirables cliniques sélectionnés, survenus à une fréquence ≥5 % pendant le traitement par lamivudine à raison de 4 mg/kg deux fois par jour plus zidovudine à raison de 160 mg/tri 3 fois par jour comparativement au traitement par didanosine chez des patients pédiatriques n'ayant jamais été traités auparavant (≤56 jours de traitement anti-rétroviral) sont indiqués dans le tableau 4.

Tableau 4. Manifestations physiques et événements indésirables cliniques sélectionnés (fréquence ≥5 %) chez les patients pédiatriques pendant l'étude ACTG300

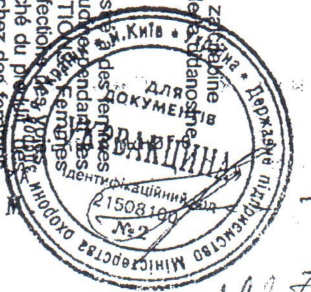
Événement indésirable	Lamivudine plus zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Corps dans son ensemble		
Fièvre	25 %	32 %
Système digestif		
Hépatomégalie	11 %	11 %
Nausée et vomissements	8 %	7 %
Diarrhée	8 %	6 %
Stomatite	6 %	12 %
Splénomégalie	5 %	8 %
Système respiratoire		
Toux	15 %	18 %
Bruits respiratoires anormaux/ wheezing (respiration sifflante)		
	7 %	9 %
Oreilles, nez et gorge		
Signes ou symptômes auriculaires*	7 %	6 %
Ecoulement nasal ou congestion	8 %	11 %
Autres		
Eruptions cutanées	12 %	14 %
Lymphadénopathie	9 %	11 %

*y compris des douleurs, un écoulement, un érythème ou une enflure de l'oreille

Des anomalies spécifiques, survenues dans les valeurs de laboratoire chez des patients pédiatriques n'ayant jamais été traités auparavant (< 56 jours de traitement anti-rétroviral), sont indiquées dans le tableau 5.

Tableau 5. Fréquences d'anomalies spécifiques s'étant produites dans les valeurs de laboratoire chez les patients pédiatriques de l'étude ACTG300

Test (niveau seuil)	Lamivudine plus zidovudine	Didanosine
Nombre absolu de neutrophiles (<400/mm ³)	8 %	3 %
Hémoglobine (< 7,0 g/dl)	4 %	2 %
Plaquettes sanguines (< 50 000/mm ³)	1 %	3 %
SGPT (> 10 x LSN)	1 %	3 %
SGOT (> 10 x LSN)	2 %	4 %
Lipase (> 2,5 x LSN)	3 %	3 %
Amylase totale (> 2,5 x LSN)	3 %	3 %
LSN = Limite supérieure de la normale		



Des cas de pancréatite, parfois mortels, ont été notés chez des patients pédiatriques ayant été traités auparavant par des agents anti-rétroviraux nucléosidiques et prenant de la lamivudine en monothérapie ou en association à d'autres agents anti-rétroviraux. Lors d'une étude ouverte portant sur la progression posologique (A2002), 14 patients (14 %) ont présenté une pancréatite au cours d'une monothérapie par lamivudine. Trois de ces patients succombèrent à des complications de la pancréatite. Lors d'une seconde étude ouverte (A2005), 12 patients (18 %) chez 236 patients recevant après répartition aléatoire de la lamivudine plus de la zidovudine. Une pancréatite a été notée chez 1 patient de cette étude qui a reçu, en mode ouvert, de la lamivudine en association à de la zidovudine et du rîtonavir après avoir arrêté une monothérapie par didanosine. Des cas de parésie et de neuropathie périphérique ont été signalés chez 15 patients (15 %) de l'étude A2002, 6 patients (9 %) de l'étude A2005 et 2 patients (<1 %) de l'étude ACTG3300. Des informations limitées sur l'innocuité à court terme ont été obtenues à partir de 2 petites études non contrôlées en Afrique du Sud portant sur des nourrissons traités par lamivudine avec ou sans zidovudine pendant leur première semaine de vie, après traitement de la mère initié à la 38^{ème} ou 36^{ème} semaine de grossesse. Les événements indésirables notés chez ces nouveaux-nés incluaient : augmentation des valeurs des tests de la fonction hépatique, anémie, diarrhée, dérèglements des électrolytes, hypoglycémie, jaunisse et hépatomégalie, éruption cutanée, infections respiratoires, septicémie et syphilis ; 3 nouveau-nés moururent (1 de gastroentérite avec acidose et convulsions, 1 de lésion traumatique et 1 de raison inconnue). Deux autres cas non mortels de gastroentérite ou de diarrhée ont été notés, y compris 1 cas avec convulsions ; 1 nourrisson a présenté une insuffisance rénale transitoire associée à une déshydratation. L'absence de groupes de contrôle limite encore davantage la détermination de la causalité, mais il faut prendre en compte le fait que les nourrissons subissant une exposition périnatale au médicament risquent de souffrir d'événements indésirables similaires à ceux notés chez les adultes et les enfants infectés par le VIH et traités par multithérapie comprenant de la lamivudine. Les effets à long terme de l'exposition à la lamivudine pour le fœtus et le nourrisson ne sont pas connus. Événements indésirables observés pendant la pratique clinique : En plus des événements indésirables signalés pendant les essais cliniques, les complications suivantes ont été notées après l'homologation de la mise sur le marché de la lamivudine. Comme ils ont été signalés volontairement dans une population de taille inconnue, on ne peut pas en estimer la fréquence réelle.

Ces événements ont été sélectionnés en raison d'une combinaison des facteurs suivants : gravité, fréquence de signalement et lien de causalité possible avec la lamivudine.

- Corps dans son ensemble :** redistribution/accumulation de la masse de tissu adipeux corporel
- Système digestif :** stomatite
- Système endocrinien et métabolisme :** hyperglycémie
- Troubles systémiques :** faiblesse
- Système endocrinien et métabolisme :** hyperglycémie
- Sang et système lymphatique :** anémie (y compris érythroblastopénie et anémie sévère progressant durant le traitement), lymphadénopathie, splénomégalie
- Foie et pancréas :** acidose lactique et stéatose hépatique, pancréatite, exacerbation de l'hépatite B après le traitement (voir AVERTISSEMENTS et PRECAUTIONS)
- Hypersensibilité :** anaphylaxie, urticaire
- Système musculo-squelettique :** faiblesse musculaire, élévation de la CPK, rhabdomyolyse
- Système nerveux :** parésie, neuropathie périphérique
- Système respiratoire :** bruits respiratoires anormaux/ wheezing (respiration sifflante)
- Peau :** alopecie, éruption cutanée, purité

SURDOSAGE
Il n'existe pas d'antidote connu à la lamivudine. Un cas d'un adulte ayant ingéré 6 g de lamivudine a été signalé : aucun signe ou symptôme clinique n'a été noté et les résultats des tests hématologiques sont restés normaux. Deux cas de surdosage ont été signalés chez des enfants. Dans l'un de ces cas, il s'agissait d'une seule dose de 7 mg/kg de lamivudine et dans le second d'une prise de 5 mg/kg de lamivudine deux fois par jour pendant 30 jours. Aucun signe ou symptôme clinique n'a été noté dans les deux cas. Comme une quantité négligeable de lamivudine a été retirée par hémodialyse de 4 heures, dialyse péritonéale ambulatoire continue et dialyse péritonéale automatisée, on ne peut déterminer si une hémodialyse continue peut présenter un bénéfice clinique quelconque en cas de surdosage de lamivudine. En cas de surdosage, le patient devra être surveillé étroitement et mis sous traitement d'entretien standard, le cas échéant.

Comprimés de Lamivir-150
Solution buvable de Lamivir

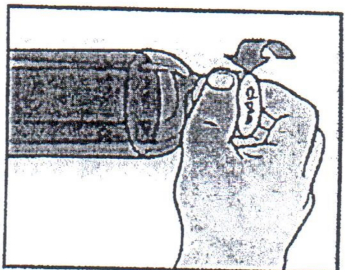
Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conditionnement
Comprimés de Lamivir-150
Solution buvable de Lamivir

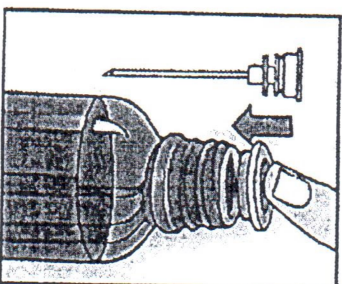
Plaquette blister de 10 comprimés
Flacon de 60 comprimés
Flacon de 100 ml avec seringue
Flacon de 200 ml avec seringue

Demière mise à jour

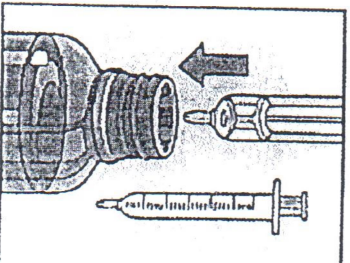
INFORMATIONS DESTINÉES AUX PATIENTS
POUR LA SOLUTION BUVABLE DE LAMIVIR
Pour faciliter l'exactitude du dosage, la solution de Lamivir est fournie avec un dispositif de mesure de la dose requise à l'aide de la seringue :



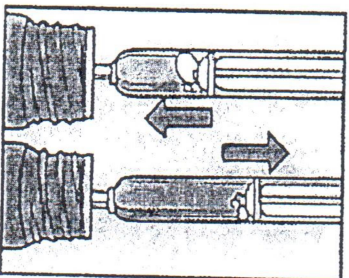
1. Retirez le bouchon.



2. Introduisez la canule à fond dans le flacon, jusqu'à ce que le bouchon blanc atteigne le niveau de l'ouverture du flacon.



3. Retirez l'élué en plastique de la seringue. Insérez la seringue dans le bouchon blanc de la canule.



4. Aspirez la quantité de liquide voulue (prescrite par le médecin) dans la seringue en vous assurant qu'il n'y a pas de grosses bulles dans la seringue. La présence de quelques petites bulles ne faussera pas le dosage.

5. Administrez la dose dans votre bouche en enfonçant le piston de la seringue. Avalez le liquide. Rincez la seringue avec de l'eau propre.

Cipla

