

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ	До реєстраційного посвідчення № _____ від _____
--	---

ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ

Ці основні відомості не включають всю інформацію, необхідну для безпечного та ефективного використання ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування. Див. повну інформацію про призначення ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування.

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування 30 мг/60 мг

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: РИЗИК ГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ, МІОПАТІЯ, ЛАКТОАЦИДОЗ, ЗАГОСТРЕННЯ ГЕПАТИТУ В

Див. найважливіші застереження у повній інформації.

- Гематологічна токсичність, включаючи нейтропенію та анемію, пов'язана з використанням зидовудину, одного з компонентів ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування (5.1)
- Симптоматична міопатія, пов'язана з тривалим застосуванням зидовудину (5.2)
- Зареєстровані лактоацидоз та гепатомегалія зі стеатозом, включаючи смертельні випадки, при використанні аналогів нуклеозидів, включаючи зидовудин. Припинити лікування при наявності клінічних або лабораторних висновків, що свідчать про лактоацидоз або виражену гепатотоксичність. (5.3)
- У пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В (ВГВ) та вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ-1), зареєстровані серйозні тяжкі заострення гепатиту В та припинено ламівудин, компонент ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування. Контролювати функцію печінки у цих пацієнтів та, якщо це необхідно, розпочати лікування гепатиту В. (5.4)

ПОКАЗАННЯ І ВИКОРИСТАННЯ

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування, комбінація двох нуклеозидних аналогів інгібіторів зворотної транскриптази, призначається в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами для лікування ВІЛ-інфекції. (1)

ДОЗУВАННЯ ТА ВВЕДЕННЯ

- Для дітей: дозування має базуватися на вазі тіла. 2.1
- Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування, препарат з фіксованою дозою, не повинні призначатися для дітей молодше за 3 місяці або пацієнтам, які потребують регулювання дози, наприклад, для тих, у кого є порушення функції нирок або печінки, або пацієнти, які страждають на дозообмежувальні побічні ефекти. (2.2)

ФОРМИ ДОЗУВАННЯ ТА МІЦНІСТЬ

таблетки для перорального застосування: містять 30 мг ламівудину і 60 мг зидовудину (3)

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування протипоказані пацієнтам з раніше виявленою клінічно значимою гіперчутливістю (наприклад, анафілаксією, синдромом Стівенса-Джонсона). (4)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ І ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

- Див. особливо важливе застереження про наступне: гематологічна токсичність, симптоматична міопатія, лактоацидоз та важка гепатомегалія, а також важкі заострення гепатиту В (5.1.5.2.5.3.5.4)
- Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування не слід вводити з іншими продуктами, що містять ламівудин або зидовудин, або продукти, що містять емтрицитабін. (5.5)
- Декомпенсація печінки, у деяких випадках смертельна, виникла у пацієнтів з ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію та інтерферон альфа з/без рибавіріну. Медично доцільним є припинити застосування ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування, і розглянути зниження дози або припинення використання інтерферону альфа, рибавіріну або їх обох. (5.6)
- Заострення анемії спостерігається у больних ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, які отримують рибавірін та зидовудин. Повторне введення рибавіріну та зидовудину не рекомендується. (5.6)
- Панкреатит: використовуйте з обережністю у дітей з анамнезом панкреатиту або іншими суттєвими факторами ризику панкреатиту. Клінічно доцільним є припинити лікування. (5.7)
- У пацієнтів, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію, виявлявся синдром імунного відновлення (5.8) та перерозподіл/накопичення жиру в організмі (5.9).
- Інформувати пацієнтів з фенілкетонурією, що ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування містять фенілаланін, компонент аспартаму (5.10)

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

- Найчастіше реєстровані побічні ефекти (понад 15% випадків) у клінічних дослідженнях комбінації ламівудину та зидовудину у дорослих та дітей з ВІЛ-1: головний біль, нудота, нездужання, втома, назальні ознаки і симптоми, діарея та кашель. (6.1)

Щоб повідомити про ПІДОЗРУ НА ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ, зверніться до Ципла Лтд. за номером 1-866-604-3268 або до FDA за номером 1-800-FDA-1088 або www.fda.gov/medwatch.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- Необхідно уникати супутнього застосування з такими препаратами: ставудин (7.1), зальцитабін (7.1), доксорубіцин (7.2).
- Супресивні/цитотоксичні агенти кісткового мозку: можуть збільшити гематологічну токсичність зидовудину. (7.3)

ВИКОРИСТАННЯ В ОКРЕМИХ ГРУПАХ НАСЕЛЕННЯ

- Матері, що годують грудьми: ВІЛ-інфікованим матерям не слід годувати грудьми, щоб уникнути потенційної постнатальної передачі ВІЛ-1. (8.3)

Див. 17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦІЙ ПАЦІЄНТІВ

Затверджено: червень 2012

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ: ЗМІСТ *

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: ГЕМАТОЛОГІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ, МІОПАТІЯ, ЛАКТОАЦИДОЗ, ЗАГОСТРЕННЯ ГЕПАТИТУ В

1 ПОКАЗАННЯ І ВИКОРИСТАННЯ

2 ДОЗУВАННЯ ТА ВВЕДЕННЯ

2.1 Діти

2.2 ПАЦІЄНТИ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ КОРЕКЦІЇ ДОЗУВАННЯ

3 ФОРМИ ДОЗУВАННЯ ТА МІЦНІСТЬ

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ І ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

5.1 Гематологічна токсичність/супресія кісткового мозку

5.2 Міопатія

5.3 Лактоацидоз/гепатомегалія при стеатозі

5.4 Пацієнти із ВІЛ-1, коінфіковані вірусом гепатиту В

5.5 Використання з іншими продуктами, що містять ламівудин, зидовудин та/або емтрицитабін

5.6 Використання з режимами на основі інтерферону та рибавіріну

5.7 Панкреатит



5.8 Синдром відновлення імунної системи

5.9 Перерозподіл жиру

5.10 Фенілкетонурія

6 ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

6.1 Досвід клінічних випробувань

6.2 Постмаркетинговий досвід

7 ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

7.1 Антиретровірусні препарати

7.2 Доксорубіцин

7.3 Гематологічні/супресивні/цитотоксичні агенти кісткового мозку

7.4 Інтерферон та рибавірін

7.5 Триметоприм/сульфаметоксазол (TMP/SMX)

8 ВИКОРИСТАННЯ ОКРЕМИМИ ГРУПАМИ НАСЕЛЕННЯ

8.1 Вагітність

8.3 Годуючі матері

8.4 Застосування у дітей

8.5 Застосування у людей похилого віку

8.6 Порушення нирок

8.7 Порушення печінки

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

11 ОПИС

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

12.3 Фармакокінетика

12.4 Мікробіологія

13 НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, вплив на фертильність

13.2 Дослідження токсикології репродуктивності та розвитку

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.1 Дорослі

14.2 Діти

16 СПОСІБ ПОСТАЧАННЯ/ЗБЕРІГАННЯ І ПЕРЕВЕЗЕННЯ

17 ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

17.1 Поради для пацієнта

*Розділи та підрозділи, опущені у повній інформації про призначення, не зазначаються

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: ГЕМАТОЛОГІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ, МІОПАТІЯ, ЛАКТОАЦИДОЗ, ЗАГОСТРЕННЯ ГЕПАТИТУ В

Гематологічна токсичність: зидовудин, один з 2 активних інгредієнтів у ламівудин та зидовудин таблетках для перорального застосування, був пов'язаний з гематологічною токсичністю, включаючи нейтропенію та анемію, особливо у пацієнтів з розвинутою формою ВІЛ-інфекції [див. Попередження та застереження (5.1)]

Міопатія: тривале застосування зидовудину асоціюється з симптоматичною міопатією [див. Попередження та застереження (5.2)].

Лактоацидоз та важка гепатомегалія. Лактоацидоз та гепатомегалія зі стеатозом, включаючи смертельні випадки, були зареєстровані при використанні аналогів нуклеозидів окремо або в комбінації, включаючи ламівудин, зидовудин та інші антиретровірусні препарати. Припинити лікування за наявності клінічних або лабораторних досліджень, що свідчать про лактоацидоз або виражену гепатотоксичність [див. Попередження та застереження (5.3)].

Загострення гепатиту В: важке загострення гепатиту В було зареєстровано у пацієнтів, котрі інфіковані вірусом гепатиту В (ВГВ) та ВІЛ-1, і припинили ламівудин, який є одним з компонентів ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування. Необхідні ретельні як клінічні так і лабораторні спостереження функцій печінки протягом щонайменше декількох місяців у пацієнтів з ВІЛ-1, які припиняють застосування ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування та коінфіковані ВГВ. За необхідності, може бути ініційована терапія проти гепатиту В [див. Попередження та застереження (5.4)].

І ПОКАЗАННЯ І ВИКОРИСТАННЯ

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування, комбінація двох нуклеозидних аналогів, застосовуються в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами для лікування інфекції ВІЛ-1.

2 ДОЗУВАННЯ ТА ВВЕДЕННЯ

2.1 Діти

Рекомендована пероральна доза препарату Ламівудин і Зидовудин двічі на день у ВІЛ-інфікованих дітей віком від 3 місяців і вагою більше 5 кг, зазначена у Таблиці 1. Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування повинні бути введені натщесерце, без їжі.

Таблиця 1. Рекомендована дитяча доза ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування

Діапазон ваги тіла (кг)	Режим дозування з використанням розрахованої кількості ламівудин та зидовудин таблеток, 30 мг/60 мг		Загальна добова доза (мг)
	Доза до обіду (мг)	Доза після обіду (мг)	
від 5 до 6	1 табл. (30 мг L/60 мг Z)	1 табл. (30 мг L/60 мг Z)	60L/120Z
від 6 до 11	1.5 табл. (45 мг L/90 мг Z)	1.5 табл. (45 мг L/90 мг Z)	90L/180Z
від 11 до 14	2 табл. (60 мг L/120 мг Z)	2 табл. (60 мг L/120 мг Z)	120L/240Z
від 14 до 18	2.5 табл. (75 мг L/150 мг Z)	2.5 табл. (75 мг L/150 мг Z)	150L/300Z
від 18 до 22	3 табл. (90 мг L/180 мг Z)	3 табл. (90 мг L/180 мг Z)	180L/360Z
від 22 до 25	3.5 табл. (105 мг L/210 мг Z)	3.5 табл. (105 мг L/210 мг Z)	210L/420Z
від 25 до 28	4 табл. (120 мг L/240 мг Z)	4 табл. (120 мг L/240 мг Z)	240L/480Z
від 28 до 30	4.5 табл. (135 мг L/270 мг Z)	4.5 табл. (135 мг L/270 мг Z)	270L/540Z
від 30 та більше	5 табл. (150 мг L/300 мг Z) ^a	5 табл. (150 мг L/300 мг Z) ^a	300L/600Z

L = ламівудин; Z = зидовудин

a = При рекомендованих дозах ламівудину 150 мг двічі на день та зидовудину 300 мг двічі на день (максимальна добова доза для дорослих) можна використовувати препарати для дорослих (ламівудин 150 мг таблетку та зидовудин 300 мг таблетку).

Безпечність та ефективність препарату у пацієнтів віком молодших за 3 місяці не встановлено.

Спосіб вживання

Дітям, які не можуть проковтнути таблетку, можна використовувати наступну процедуру:

1. Помістіть таблетку (таблетки) у контейнер та додайте дві чайні ложки (10 мл) питної води на таблетку (таблетки), щоб дитина змогла проковтнути.

2. Трясіть контейнер до того, як таблетка (таблетки) розпадеться на фрагменти, достатньо маленькі, щоб дитина змогла проковтнути. Ложкою можна подрібнити фрагменти, якщо це необхідно.

3. Випийте суміш протягом 1 години.



4. Промийте контейнер додатково невеликою кількістю води та випийте вміст, щоб переконатись, що введена вся доза. НЕ ЗМІШУВАЙТЕ ЛАМІВУДИН ТА ЗИДОВУДИН ТАБЛЕТКИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З БУДЬ-ЯКОЮ ІНШОЮ РІДИНОЮ, НІЖ ВОДА. РОЗДІЛЯЙТЕ ТАБЛЕТКУ, ЯКЩО НЕОБХІДНО. ЗБЕРІГАЙТЕ НЕВИКОРИСТАНІ ПОЛОВИНКИ ТАБЛЕТОК В ОКРЕМОМУ ПАКЕТИКУ АБО ПЛЯЩІ ТА ВИКОРИСТОВУЙТЕ ЗА НЕОБХІДНІСТЮ.

2.2 Пацієнти, які потребують корегування доз

Оскільки ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування є комбінованою лікарською формою з фіксованою дозою, їх не слід призначати пацієнтам, які потребують корегування доз, наприклад, тим, що мають погіршену функцію нирок (кліренс креатиніну менше 50 мл/хв.), пацієнтам з гемодіалізом, пацієнтам з порушеннями функції печінки або пацієнтам, які зазнають побічних ефектів, що обмежують дозу.

3 ФОРМИ ДОЗУВАННЯ ТА МІЦНІСТЬ

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування - білі, круглі, двоопуклі таблетки без покриття з глибокою лінією розлому на одному боці та з тисненням "DR" на іншому боці.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування протипоказані пацієнтам з раніше виявленою клінічно значущою гіперчутливістю (наприклад, анафілаксією, синдромом Стівенса-Джонсона) до будь-якого компоненту препарату.

5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ І ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

5.1. Гематологічна токсичність/супресія кісткового мозку

Зидовудин, компонент ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування, був пов'язаний з гематологічною токсичністю, включаючи нейтропенію та анемію, особливо у пацієнтів з розвиненим захворюванням ВІЛ-1. Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, котрі страждають на компроміс кісткового мозку, про що свідчить кількість гранулоцитів менш за 1000 клітин/мм³ або гемоглобін менше 9,5 г/дл [див. Побічні ефекти (6.1)].

Часті аналізи крові наполегливо рекомендовані пацієнтам з розвиненим захворюванням ВІЛ-1, які отримують ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування. Періодичний аналіз крові рекомендується іншим ВІЛ-інфікованим пацієнтам. Якщо розвивається анемія або нейтропенія, може знадобитися переривання приймання.

5.2. Міопатія

Міопатія та міозит з патологічними змінами, аналогічними тим, що виникають у наслідок ВІЛ-1, пов'язувались з тривалим використанням зидовудину, тому можуть виникати при терапії ламівудин та зидовудин таблетками для перорального застосування.

5.3. Лактоацидоз/гепатомегалія зі стеатозом

Повідомлялись випадки лактоацидозу та гепатомегалії зі стеатозом, включаючи смертельні випадки, при використанні аналогів нуклеозидів окремо або в комбінації, включаючи ламівудин, зидовудин та інші антиретровірусні препарати. Більшість цих випадків зареєстровано у жінок. Ожиріння та тривале використання нуклеозидів можуть бути факторами ризику. Особливу обережність слід виявляти при введенні ламівудину та зидовудину будь-якому пацієнту з відомими факторами ризику захворювання печінки; однак випадки захворювання також повідомляються у пацієнтів без відомих факторів ризику. Терапію ламівудин та зидовудин слід припинити у будь-якого пацієнта, у якого виявляються клінічні або лабораторні показники, що свідчать про лактоацидоз або гепатотоксичність (що може включати гепатомегалію та стеатоз навіть за відсутності виражених підвищень трансаміназ).

5.4. Пацієнти із ВІЛ-1, коінфіковані вірусом гепатиту В

Постлікувальні загострення гепатиту: В клінічних випробуваннях у не-ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, які отримували ламівудин при лікуванні хронічного гепатиту, клінічні і лабораторні свідчення загострень гепатиту ресструвались після припинення ламівудину. Ці загострення виявлялись, в першу чергу, при підвищенні АЛТ в сироватці крові, що супроводжувалось виникненням вірусної ДНК гепатиту В (ДНК ВГВ). Хоча у більшості випадків події не набули розвитку, у деяких з них зареєстрована смерть. Подібні події були зареєстровані протягом постмаркетингового періоду після переходу від схеми лікування ВІЛ-1 ламівудин до режимів, що не містять ламівудин, у пацієнтів, інфікованих як ВІЛ-1, так і ВГВ. Причинний зв'язок із припиненням лікування ламівудин невідомий. Пацієнтів слід ретельно контролювати як з клінічними, так і з лабораторними спостереженнями принаймні протягом декількох місяців після припинення лікування. Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи змінює повторне ініціювання ламівудину розвиток загострень гепатиту після лікування.

Важливі відмінності між ламівудин-місткими продуктами: ламівудин і зидовудин таблетки для перорального вживання містять інші дози одного і того ж активного інгредієнта (ламівудин), ніж таблетки і пероральний розчин Епівір-ВГВ® (ламівудин). Епівір-ВГВ був розроблений для лікування хронічного гепатиту В. Для лікування хронічного гепатиту В у пацієнтів, котрі інфіковані як ВГВ так і ВІЛ-1, безпека та ефективність ламівудину не встановлена.

Виникнення ламівудин-резистентного ВГВ: у не-ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ламівудин при хронічному гепатиті В, виявлялося виникнення ламівудин-резистентного ВГВ, пов'язаного із зменшенням реакції на лікування. Виникнення варіантів вірусу гепатиту В, викликаних резистентністю до ламівудину, також виявляється у пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, які одержували ламівудин-місткі антиретровірусні схеми за наявності одночасної інфекції з вірусом гепатиту В.

5.5. Використання з іншими препаратами, що містять ламівудин, зидовудин та/або емтрицітабін

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування є фіксованою дозою комбінації ламівудину та зидовудину. Ламівудин і зидовудин таблетки для перорального застосування не слід вводити одночасно з іншими ламівудин- або зидовудин-місткими препаратами, включаючи ЕПВІР® (ламівудин), ЕПВІР-ВГВ (ламівудин), РЕТРОВІР (зидовудин), КОМБІВІР (ламівудин і зидовудин), ЕПЗІКОМ® (абакавір сульфат та ламівудин) або ТРИЗИВІР® (абакавір сульфат, ламівудин та зидовудин); або емтрицітабін-містких продуктів, в тому числі АТРИПЛА® (ефавіренз, емтрицітабін і тенофовір), ЕМТРИВА® (емтрицітабін), ТРУВАДА (емтрицітабін і тенофовір) або КОМПЛЕРА (рілпівірин, емтрицітабін і тенофовір).

5.6. Використання з режимами на основі інтерферону та рибавіріну

Дослідження in vitro показали, що рибавірин може знизити фосфорилування аналогів піримідину нуклеозидів, таких як ламівудин і зидовудин. Хоча ніяких доказів фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії (наприклад, втрата вірусологічної супресії ВГС/ВІЛ-1) не встановлено при спільному введенні рибавіріну з ламівудином або зидовудином пацієнтам з ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, [см. клінічну фармакологію (12.3)], встановлені випадки декомпенсації печінки (у деяких випадках смертельні) у пацієнтів із ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію проти ВІЛ-1 та інтерферон альфа з або без рибавіріну. Пацієнтів, які отримують інтерферон альфа з або без рибавіріну та ламівудин і зидовудин, слід ретельно контролювати на пов'язані з лікуванням токсичні ефекти, зокрема, на печінкову декомпенсацію, нейтропенію та анемію. Припинення ламівудину та зидовудину вважається медично доцільним. Також необхідно розглянути зниження дози або припинення інтерферону альфа чи рибавіріну, або їх обох, якщо спостерігається погіршення клінічної токсичності, в тому числі, печінкова декомпенсація (наприклад, показник Чайльда-П'ю вищий за 6) (див. повну інформацію про призначення інтерферону і рибавіріну).

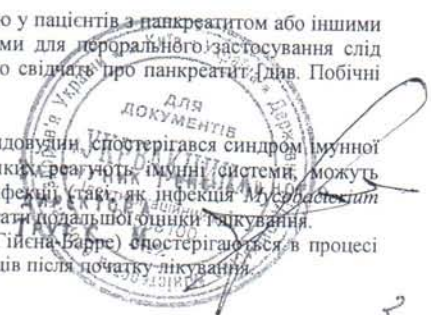
У пацієнтів із ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, які отримували рибавірин та зидовудин, спостерігалось загострення анемії. Не рекомендується спільне введення рибавіріну та зидовудину.

5.7 Панкреатит

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з панкреатитом або іншими важкими факторами ризику розвитку панкреатиту. Лікування ламівудин і зидовудин таблетками для перорального застосування слід негайно припинити, якщо з'являються клінічні ознаки, симптоми або лабораторні порушення, що свідчать про панкреатит (див. Побічні ефекти (6.1)).

5.8 Синдром імунної реконституції

У пацієнтів, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію, у тому числі, ламівудин та зидовудин, спостерігався синдром імунної реконституції. Під час початкової фази комбінованої антиретровірусної терапії пацієнти, у яких реакції імунної системи, можуть страждати на розвиток запальних реакцій на неідентифіковані або залишкові опортуністичні інфекції (такі як інфекція *Mycobacterium avium*, цитомегаловірус, пневмонія *Pneumocystis jirovecii* [PCP], або туберкульоз), які можуть вимагати подальшої оцінки лікування. Також повідомлялося, що аутоімунні розлади (такі як хвороба Грейса, поліміозит та синдром Гієна-Барре) спостерігаються в процесі відновлення імунітету, однак час їх початку є більш варіабельним і може настати через багато місяців після початку лікування.



5.9. Перерозподіл жиру

У пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію, спостерігався перерозподіл/накопичення жиру в організмі, включаючи центральне ожиріння, збільшення дорсо-цервікального жиру ("бичачий горб"), периферійні втрати жиру, втрати жиру на обличчі, збільшення грудей та "кушингоїдний вигляд". Механізм і довгострокові наслідки цих процесів в даний час невідомі. Причинно-наслідкового зв'язку не встановлено.

5.10 Фенілкетонурики

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування містять фенілаланін, компонент аспартаму. Кожна таблетка для перорального застосування (30 мг ламівудину та 60 мг зидовудину) містить 1,7 мг фенілаланіну. Фенілаланін може бути шкідливим для пацієнтів з фенілкетонуриєю.

6 ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Наступні побічні ефекти більш детально обговорюються в інших розділах інструкції:

- Гематологічна токсичність, включаючи нейтропенію та анемію [див. Обрамлене попередження, Попередження та застереження (5.1)].
- Симптоматична міопатія [див. Обрамлене попередження, Попередження та застереження (5.2)].
- Лактоацидоз та гепатомегалія зі стеатозом [див. Обрамлене попередження, Попередження та застереження (5.3)].
- Важкі загострення гепатиту В [див. Обрамлене попередження, попередження та застереження (5.4)].
- Декомпенсація печінки у пацієнтів з ВІЛ-1, коінфікованих гепатитом С [див. Попередження та застереження (5.6)].
- Загострення анемії у у пацієнтів з ВІЛ-1, коінфікованих гепатитом С, які отримують рибавірин та зидовудин [див. Попередження та застереження (5.6)].
- Панкреатит [див. Попередження та застереження (5.7) 7].

6.1 Досвід клінічних випробувань

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже різноманітних умовах, частота несприятливих реакцій, що спостерігається в клінічних випробуваннях препарату, не може бути прямо порівняна з показниками в клінічних випробуваннях іншого препарату і може не відображати показники, що спостерігаються на практиці.

Дорослі: ламівудин плюс зидовудин, що вводяться у вигляді окремих препаратів: У 4 рандомізованих контрольованих дослідженнях на ламівудин 300 мг на добу плюс зидовудин 600 мг на добу, спостерігались такі побічні реакції та лабораторні аномалії (див. Таблиці 2 та 3).

Таблиця 2. Відібрані клінічні побічні ефекти (> 5% частоти) в 4 контрольованих клінічних випробуваннях із застосуванням ламівудину 300 мг на добу та зидовудину 600 мг на добу

Побічні ефекти	Ламівудин плюс зидовудин (n = 251)
Тіло в цілому	
Головний біль	35%
Недуга та втома	27%
Лихоманка або озноб	10%
Травневі	
Нудота	33%
Діарея	18%
Нудота і блювота	13%
Анорексія та/або зниження апетиту	10%
Біль у животі	9%
Судоми органів черевної порожнини	6%
Диспепсія	5%
Нервова система	
Нейропатія	12%
Безсоння та інші розлади сну	11%
Запаморочення	10%
Депресивні розлади	9%
Респіраторні	
Назальні ознаки та симптоми	20%
Кашель	18%
Шкірні	
Висипання на шкірі	9%
Опорно-рухові	
Кістково-м'язовий біль	12%
Міалгія	8%
Артралгія	5%

Панкреатит: Панкреатит спостерігався у 9 з 2 613 дорослих пацієнтів (0,3%), які отримували ламівудин у контрольованих клінічних дослідженнях (див. "Попередження та застереження" (5.7)).

Відібрані лабораторні аномалії, що спостерігаються під час терапії, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Частоти виділених лабораторних аномалій у дорослих у 4 контрольованих клінічних випробуваннях ламівудину 300 мг на добу та зидовудину 600 мг на добу^a

Тест (Аномальний рівень)	Ламівудин плюс зидовудин % (n)
Нейтропенія (ANC < 750/мм ³)	7.2% (237)
Анемія (Hgb < 8.0 г/дл)	2.9% (241)
Тромбоцитопенія (тромбоцити < 50,000/мм ³)	0.4% (240)
ALT (> 5.0 x ULN)	3.7% (241)
AST (> 5.0 x ULN)	1.7% (241)
Білірубін (> 2.5 x ULN)	0.8% (241)
Амілаза (> 2.0 x ULN)	4.2% (72)

ULN = верхня межа норми.

ANC = Абсолютний показник нейтрофілів, n = кількість оцінених пацієнтів.

^a = Частоти цих лабораторних аномалій були вищими у пацієнтів з легкими лабораторними аномаліями в початковій стадії.

Діти

Ламівудин:

Відібрані клінічні побічні ефекти та фізичні показники з частотою $\geq 5\%$ під час терапії у дітей ламівудином 4 мг/кг свідчі на добу плюс зидовудин 160 мг/м² три рази на день у порівнянні з діданозином у дітей, що раніше не проходили терапії (6-56 днів антиретровірусної терапії) наведені в таблиці 4.

Таблиця 4: Відібрані клінічні побічні ефекти та фізичні показники ($\geq 5\%$ частоти) у дітей у дослідженні АСТГ300



Побічний ефект	Ламівудин плюс зидовудин (n = 236)	Діданозин (n = 235)
Тіло в цілому Лихоманка	25%	32%
Травневі Гепатомегалія	11%	11%
Нудота і блювота	8%	7%
Діарея	8%	6%
Стоматит	6%	12%
Спленомегалія	5%	8%
Респіраторні Кашель	15%	18%
Аномальне звучання дихання / хрипи	7%	9%
Вухо, ніс та горло Ушні ознаки та симптоми ^a	7%	6%
Виділення носу з або закладеність	8%	11%
Інші Висипання на шкірі	12%	14%
Лімфаденопатія	9%	11%

a = Включає біль, виділення, еритему або набряк вуха.

Панкреатит: Панкреатит, який в деяких випадках був смертельним, спостерігався у пацієнтів що мають досвід лікування антиретровірусними нуклеозидами, та які отримували ламівудин окремо або в поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами. У відкритому дослідженні з ескалацією дозування (NUCA2002) у 14 хворих (14%) розвинувся панкреатит при монотерапії ламівудином. Три з цих пацієнтів померли від ускладнень панкреатиту. Під час другого відкритого дослідження (NUCA2005) у 12 хворих (18%) розвинувся панкреатит. У дослідженні ACTG300 панкреатит не спостерігався у 236 пацієнтів, рандомізованих на прийом ламівудину і зидовудину. Панкреатит спостерігався у 1 пацієнта в цьому дослідженні, який відкрито отримував ламівудин у поєднанні з зидовудином та ритонавіром після припинення монотерапії діданозином (див. "Попередження та застереження" (5.7)).

Парестезії та периферичні нейропатії: парестезії та периферичні нейропатії спостерігались у 15 пацієнтів (15%) у дослідженні NUCA2002, у 6 пацієнтів (9%) у дослідженні NUCA2005 та у 2 пацієнтів (<1%) у дослідженні ACTG300.

Відібрані лабораторні аномалії, що спостерігалися у дітей, що раніше не проходили терапію (≤ 56 днів антиретровірусної терапії), наведені у Таблиці 5.

Таблиця 5: Частоти відібраних лабораторних аномалій ступеню 3-4 у дітей у дослідженні ACTG300

Тест (пороговий рівень)	Ламівудин плюс зидовудин	Діданозин
Абсолютна кількість нейтрофілів ($<400/\text{мм}^3$)	8%	3%
Гемоглобін (<7.0 г/дл)	4%	2%
Тромбоцити ($<50,000/\text{мм}^3$)	1%	3%
ALT (>10 x ULN)	1%	3%
AST (>10 x ULN)	2%	4%
Ліпаза (>2.5 x ULN)	3%	3%
Загальна амілаза (>2.5 x ULN)	3%	3%

ULN = верхня межа норми

Новонароджені: обмежену короткострокову інформацію про безпеку можна отримати з 2 невеликих неконтрольованих досліджень новонароджених у Південній Африці, які отримували ламівудин із зидовудином або без нього протягом першої тижня життя як продовження терапії матері, починаючи з 38 або 36 тижня вагітності [див. Клінічна фармакологія (12.3)]. Виявлені у цих новонароджених випадки побічних ефектів включали підвищені показники печінкової функції, анемію, діарею, електролітні порушення, гіпоглікемію, жовтяницю та гепатомегалію, висип, респіраторні інфекції та сепсис; 3 новонароджених померли (1 від гастроентериту з ацидозом і судомою, 1 - від травматичного ураження та 1 - з невідомих причин). Були зареєстровані ще два випадки несмертельного гастроентериту або діареї, у тому числі 1 з конвульсіями; 1 немовля мав транзиторну ниркову недостатність, пов'язану з дегідратацією. Відсутність контрольованих груп обмежує оцінку причинності, однак слід припустити, що діти, піддані терапії пренатально, можуть страждати від ризиків побічних ефектів, порівнянних з тими, що були зареєстровані у дітей та дорослих ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ламівудин-місткі комбінаційні схеми. Довгострокові наслідки впливу ламівудину на плід і немовля невідомі.

Зидовудин:

Клінічні побічні ефекти, зареєстровані у дорослих отримувачів зидовудину, також можуть зустрічатися й у дітей.

Дослідження ACTG 300: відібрані клінічні побічні ефекти та фізичні показники з частотою $\geq 5\%$ під час терапії оральною суспензією ламівудину 4 мг/кг двічі на день плюс зидовудин 160 мг/м² три рази на день у порівнянні з діданозином у дітей, що раніше не проходили терапію (≤ 56 днів антиретровірусної терапії), зазначені у таблиці 6.

Таблиця 6: Відібрані клінічні побічні ефекти та фізичні показники ($\geq 5\%$ частоти) у дітей у дослідженні ACTG 300

Побічний ефект	Ламівудин плюс зидовудин (n = 236)	Діданозин (n = 235)
Тіло в цілому Лихоманка	25%	32%
Травневі Гепатомегалія	11%	11%
Нудота і блювота	8%	7%

Діарея	8%	6%
Стоматит	6%	12%
Спленомегалія	5%	8%
Респіраторні		
Кашель	15%	18%
Аномальне звучання дихання / хрипи	7%	9%
Вухо, ніс та горло^a		
Ушні ознаки та симптоми ^a	7%	6%
Виділення з носу або закладеність	8%	11%
Інші		
Висипання на шкірі	12%	14%
Лімфаденопатія	9%	11%

^a = Включає біль, нежить, еритему або набряк вуха.

Відібрані лабораторні аномалії, що спостерігаються у дітей, що раніше не проходили терапію (≤ 56 днів антиретровірусної терапії), педіатричні пацієнти наведені в таблиці 7.

Таблиця 7: Частоти виявлених лабораторних аномалій (ступінь 3/4) у дітей у дослідженні ACTG 300

Тест (Аномальний рівень)	Ламівудин плюс зидовудин % (n)	Діданозин
Нейтропенія (ANC < 400/мм ³)	8%	3%
Анемія (Hgb < 7.0 г/дл)	4%	2%
Тромбоцитопенія (тромбоцити < 50,000/мм ³)	1%	3%
ALT (> 5.0 x ULN)	1%	3%
AST (> 5.0 x ULN)	2%	4%
Білірубін (> 2.5 x ULN)	3%	3%
Амілаза (> 2.0 x ULN)	3%	3%

ULN = верхня межа норми

ANC = абсолютний показник нейтрофілів

Макроцитоз спостерігався у більшості дітей, які отримували зидовудин у дозі 180 мг/м² кожні 6 годин у відкритих дослідженнях. Крім того, побічними ефектами, які реєструвались при частоті < 6% у цих дослідженнях, були застійна серцева недостатність, зменшення рефлексів, аномалія ЕКГ, набряк, гематурія, розширення лівого шлуночка, нервозність/дратівливість та втрата ваги.

6.2. Постмаркетинговий досвід

Крім побічних ефектів, про які повідомлялося в ході клінічних випробувань, були виявлені наступні побічні ефекти при застосуванні ламівудину, зидовудину та комбінації ламівудину із зидовудином після випуску. Оскільки вони повідомлялися добровільно з вибірки населення невідомої чисельності, оцінку частоти зробити неможливо. Ці ефекти були обрані для включення через поєднання їх вагомості з періодичністю повідомлень або потенційним причинним зв'язком з ламівудином і зидовудином окремо і/або з комбінацією ламівудину і зидовудину.

Тіло в цілому: перерозподіл/накопичення жиру в тілі [див. Попередження та застереження (5.9)].

Серцево-судинні: кардіоміопатія.

Ендокринні та метаболічні: гінекомастія, гіперглікемія.

Шлунково-кишковий тракт: пероральна пігментація слизової оболонки, стоматит.

Загальні: васкуліт, слабкість.

Кров'яні та лімфатичні: анемія, (включаючи чисту червону кров'яну аплазію та анемії, що прогресують при терапії), лімфаденопатія, спленомегалія.

Печінкова та підшлункова залоза: лактоацидоз і печінковий стеатоз, панкреатит, постлікувальні загострення гепатиту В (див. Попередне попередження, Попередження та застереження (5.3), (5.4), (5.7)).

Гіперчутливість: реакції чутливості (включаючи анафілаксію), кропив'янка.

Опорно-руховий апарат: м'язова слабкість, підвищення КФК, рабдоміоліз.

Нервові: парестезія, периферична нейропатія, судоми.

Дихальна система: аномальні звуки дихання/хрипи.

Шкірні: Алопеція, мультиформна еритема, синдром Стівена-Джонсона.

7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Дослідження взаємодії ламівудин і зидовудин таблеток для перорального застосування з іншими лікарськими засобами не проводились [див. Клінічну фармакологію (12.3)].

7.1 Антиретровірусні препарати

Ламівудин: *Зальцитабін:* ламівудин і зальцитабін можуть інгібувати внутрішньоклітинне фосфорилування один одного. Таким чином, використання ламівудину та зидовудину в комбінації з зальцитабіном не рекомендується.

Зидовудин: *Ставудин:* слід уникати одночасного застосування комбінації ламівудину та зидовудину із ставудином, оскільки зареєстровано антагоністична взаємодія із зидовудином in vitro.

Нуклеозидні аналоги, що впливають на реплікацію ДНК. Деякі нуклеозидні аналоги, що впливають на реплікацію ДНК, такі як рибавірин, in vitro антагонізували противірусну активність зидовудину проти ВІЛ-1; Слід уникати супутнього застосування таких препаратів.

7.2 Доксорубіцин

Зидовудин: Слід уникати одночасного застосування комбінації ламівудину та зидовудину з доксорубіцином, оскільки зареєстрована антагоністична взаємодія із зидовудином in vitro.

7.3 Гематологічні/супресивні/цитотоксичні агенти кісткового мозку

Зидовудин: одночасне введення ганцикловіру, інтерферону альфа, рибавіріну та інших супресивних або цитотоксичних агентів у кістковий мозок може посилити гематологічну токсичність зидовудину.

7.4 Інтерферон та рибавірин

Ламівудин: хоча ніяких доказів фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії (наприклад, втрата вірусологічної супресії ВІЛ-1/ВГС) не спостерігалося при одночасному прийомі рибавіріну з ламівудином у пацієнтів з ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, реєструвались випадки декомпенсації печінки (іноді смертельні), у пацієнтів з ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, що отримували комбіновану антиретровірусну терапію проти ВІЛ-1 та інтерферон альфа з або без рибавіріну [див. Попередження та застереження (5.5), клінічна фармакологія (12.3)].

7.5 Триметоприм/сульфаметоксазол (TMP/SMX)

Ламівудин: відсутні рекомендації щодо зміни дози будь-якого з препаратів. Немає даних про вплив на фармакокінетику ламівудину при підвищених дозах TMP/SMX, таких як ті, що застосовуються для лікування РСР.

8 ВИКОРИСТАННЯ ОСОБЛИВИМИ ГРУПАМИ НАСЕЛЕННЯ

8.1 Вагітність



Вагітність категорії C.

Резюме ризиків для розвитку плоду. Відсутні адекватні та відповідним чином контрольовані дослідження ламівудину та зидовудину у вагітних жінок. Дані клінічних випробувань показують, що лікування матері зидовудином під час вагітності знижує вертикальну трансмісію інфекції ВІЛ-1 до плоду. Дослідження репродуктивності тварин, проведених з ламівудином та зидовудином, показали підвищену ембріотоксичність і аномалію плоду (зидовудин) та збільшену ембріональну смертність (ламівудин). Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування слід використовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плоду.

Клінічні висновки: Лікування ВІЛ під час вагітності оптимізує здоров'я як матері, так і плоду. Дані клінічного дослідження, розглянуті FDA, показують, що лікування матері зидовудином значно знижує вертикальну передачу ВІЛ-інфекції плоду [див. Клінічні дослідження (14.2)]. Опубліковані дані дозволяють припустити, що комбіновані антиретровірусні схеми можуть скоротити швидкість вертикальної передачі.

Фармакокінетика ламівудину та зидовудину у вагітних жінок схожа на фармакокінетику у невагітних жінок. Під час вагітності не потрібне коригування дози. У клінічному дослідженні побічні ефекти серед ВІЛ-1-інфікованих жінок не відрізнялися між нелікованими жінками та жінками, які лікувались зидовудином. Невідомо, чи змінюється ризик побічних ефектів, пов'язаних з ламівудином, у вагітних жінок порівняно з іншими пацієнтами, інфікованими ВІЛ (див. Дані щодо людини нижче).

Дані: Дані щодо людини: Ламівудин: Фармакокінетика ламівудину вивчалась у вагітних жінок під час 2 клінічних досліджень, проведених у Південній Африці. Дослідження оцінювало фармакокінетику у: 16 жінок на 36 тижні вагітності з використанням 150 мг ламівудину двічі на день із зидовудином, 10 жінок при вагітності на 38 тижні, використовуючи 150 мг ламівудину двічі на день із зидовудином, а також 10 жінок при вагітності на 38 тижні, використовуючи ламівудин 300 мг двічі на день без інших антиретровірусних препаратів. Фармакокінетика ламівудину у вагітних жінок була подібною до тієї, що спостерігалася у невагітних дорослих та у жінок після пологів. Концентрації ламівудину у зразках сироватки матері, новонароджених та пуповини були, як правило, подібними.

Зидовудин: Рандомізоване, подвійно-сліпе, плацебо-контрольоване дослідження проводилося у ВІЛ-інфікованих вагітних жінок для визначення корисності зидовудину при профілактиці передачі ВІЛ-1 від матері до плоду. Лікування зидовудином під час вагітності зменшило частоту передачі ВІЛ-1 від матері до плоду від 24,9% немовлят, народжених матерями, які отримували плацебо, до 7,8% немовлят, що народилися у матерів, які отримували зидовудин. Не було відмінностей у побічних ефектах, пов'язаних з вагітністю, між групами лікування. Вроджені аномалії серед новонароджених, що народилися у матерів, які отримували зидовудин, трапилися з тією ж частотою що і серед новонароджених, народжених матерями, які отримували плацебо. Виявлені аномалії при ембріогенезі (до 14 тижнів) та виявлялись за допомогою ультразвуку до або відразу після початку дослідження препарату [див. Клінічні дослідження (14.2)].

Фармакокінетика зидовудину вивчалась у Фазі I дослідження у 8 жінок протягом останнього триместру вагітності. Під час розвитку вагітності не було ніяких доказів накопичення препаратів. Фармакокінетика зидовудину була подібною до фармакокінетики у невагітних дорослих. Відповідно до пасивної передачі препарату через плаценту, концентрація зидовудину в неонатальній плазмі при народженні була, по суті, тією ж, що і в материнській плазмі на момент передачі.

Дані щодо тварин: Ламівудин: дослідження репродуктивності тварин, на 130- і 60- кратних оральних дозах у щурів та кроликів, відповідно, не виявило жодних ознак тератогенності через ламівудин. Зростання ранньої ембріоletalності виникало у кроликів при рівні експозиції, подібному до рівня у людей. Проте, не було ніяких ознак цього ефекту у щурів на рівні експозиції у 35 разів більшої за людську. Згідно з результатами досліджень у тварин, ламівудин проникає через плаценту і передається до плоду [див. Неклінічну токсикологію (13.2)].

Зидовудин: Підвищення резорбції плоду спостерігалось у вагітних щурів та кроликів, які отримували дози зидовудину, що призводили до концентрації препарату в плазмі від 66 до 226 (у щурів) та 12-87 (у кроликів) разів середньої пікової концентрації у плазмі людини після однієї 100-мг дози зидовудину. Не було інших повідомлень про аномалії розвитку. В іншому дослідженні токсичності розвитку, вагітні щури отримували майже смертельні дози зидовудину, що призводило до пікової концентрації в плазмі на рівні 350-кратної пікової концентрації в плазмі людини (300-кратна доза AUC людини, що отримує зидовудин у дозі 600 мг/день). З цією дозою пов'язувалась виражена материнська токсичність та збільшення частоти розвитку аномалій плоду. Проте, не було ознак тератогенності у дозах обсягом до однієї п'ятої летальної дози [див. Неклінічну токсикологію (13.2)].

8.3 Годуючи матері

Центри контролю та профілактики захворювань рекомендують ВІЛ-інфікованим матерям не годувати грудьми, щоб уникнути ризик передачі інфекції ВІЛ після пологів. Через наявність як потенціалу передачі ВІЛ-1, так і ризику серйозних побічних ефектів у немовлят, що годуються, матерям слід рекомендувати не годувати грудьми, якщо вони отримують ламівудин та зидовудин таблетки для орального застосування.

Незважаючи на те, що дослідження виведення ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування у грудному молоці не проводилися, дослідження лактації, проведені з ламівудином та зидовудином, показують, що обидва препарати виділяються в грудному молоці людини. Зразки грудного молока, отримані від 20 матерів, які отримували монотерапію ламівудином (300 мг двічі на день) або комбіновану терапію (150 мг ламівудину двічі на день та 300 мг зидовудину двічі на день), мали обмежені концентрації ламівудину. В іншому дослідженні після введення єдиної дози 200 мг зидовудину 13 ВІЛ-1-інфікованим жінкам, середня концентрація зидовудину у жіночому молоці була подібною до концентрації у сироватці крові.

8.4 Застосування у дітей

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування не повинні вживатись дітьми віком молодше 3 місяців, оскільки в цій віковій групі безпека та ефективність препарату не встановлена.

8.5 Застосування у людей похилого віку

Клінічні дослідження ламівудину та зидовудину не містять даних відносно достатньої кількості суб'єктів у віці від 65 років і старше, щоб визначити, чи відрізняються вони від молодших суб'єктів. Загалом відбір сечі літніх пацієнтів повинен бути обережним, оскільки він відображає більшу частоту зниження печінкової, ниркової чи серцевої діяльності та супутнього захворювання або іншої лікарської терапії. Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування не рекомендуються пацієнтам з порушенням функцій нирок (тобто кліренс креатиніну менше 50 мл/хв.), оскільки це – комбінація фіксованих доз, яку неможливо скорегувати.

8.6 Порушення функцій нирок

Для пацієнтів з порушенням функцій нирок рекомендується зменшити дози ламівудину та зидовудину. Пацієнти з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв. не повинні отримувати ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування, оскільки це – комбінація фіксованих доз, яку неможливо скорегувати.

8.7 Порушення печінки

У пацієнтів з легким та середнім порушенням функцій печінки або цирозом печінки може знадобитися зменшення добової дози зидовудину. Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування не рекомендуються пацієнтам з порушенням функцій печінки, оскільки це – комбінація фіксованих доз, яку неможливо скорегувати.

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

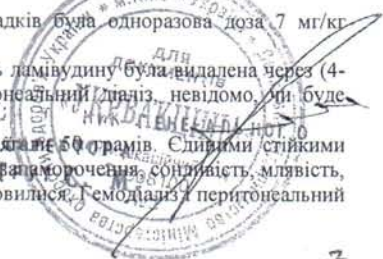
Ламівудин і зидовудин: Антидот для ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування не існує.

Ламівудин: Зареєстрований 1 випадок вживання 6 грамів ламівудину дорослим; клінічних ознак або симптомів виявлено не було, а гематологічні тести залишалися нормальними.

У дослідженні АСТG300 було зареєстровано два випадки передозування у дітей. Одним з випадків була одноразова доза 7 мг/кг ламівудину; у другому випадку вживали 5 мг/кг ламівудину двічі на день протягом 30 днів.

У жодному випадку не було виявлено клінічних ознак чи симптомів. Через те, що незначна кількість ламівудину була видалена через (4-годинний) гемодіаліз, безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз та автоматичний перитонеальний діаліз, невідомо, чи буде безперервний гемодіаліз клінічно корисним при поширених ламівудину.

Зидовудин: Гострі передозування зидовудином реєструвалися у дітей та дорослих. Експозиції досягали 50 грамів. Сливими стійкими наслідками були нудота та блювота. Інші зареєстровані випадки нездужання включали головний біль, запаморочення, сонливість, млявість, хвилювання та 1 випадок припаду grand-mal. Гематологічні зміни були тимчасовими. Всі хворі відновилися. Гемодіаліз і перитонеальний



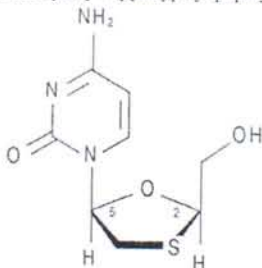
діаліз, як виявляється, мають незначний вплив на видалення зидовудину, тоді як посилюється ліквідація його первинного метаболіту, 3'-азидо-3'-дезоксі-5'-0-р-D глюкопіранунозилтимідину (GZDV).

11 ОПИС

Ламівудин і зидовудин таблетки для перорального застосування є комбінованими таблетками, що містять ламівудин і зидовудин. Ламівудин і зидовудин (азидотимідин, AZT або ZDV) є синтетичними нуклеозидними аналогами, активними проти ВІЛ-1.

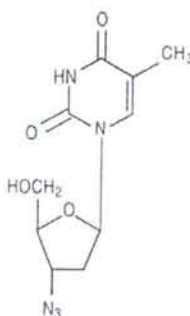
Ламівудин і зидовудин таблетки для перорального застосування призначені для перорального введення. Кожна таблетка без покриття містить 30 мг ламівудину, 60 мг зидовудину та неактивні інгредієнти аспартаму, колоїдний діоксид кремнію, ароматизатор апельсиновий пермазол PHS-131987, стеарат магнію, мікрокристалічну целюлозу, натрію крохмаль-гліколят та крохмаль.

Ламівудин: хімічна назва ламівудин (2R, cis) -4-аміно-1- (2-гідроксиметил-1,3-оксатіолан-5-іл) - (1H) -пиримідин-2-он. Ламівудин є (-) енантіомером дидезоксианалога цитидину. Ламівудин також називають (-) 2', 3' -дидезокси-, 3'-тіацитидином. Він має молекулярну формулу $C_8H_{11}N_3O_3S$ і молекулярну масу 229,3. Він має наступну структурну формулу:



Ламівудин - біла або білувата кристалева тверда речовина, розчинність якої приблизно 70 мг/мл у воді при 20°C.

Зидовудин: хімічна назва зидовудину - 3'-азидо-3'-дезокситимідин. Він має молекулярну формулу $C_{10}H_{13}N_5O_4$, та молекулярну масу 267.24. Він має таку структурну формулу:



Зидовудин є біло-бежевою, без запаху, кристалічною твердою речовиною, розчинністю 20,1 мг / мл у воді при 25 ° C.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Ламівудин і Зидовудин є противірусними агентами [див. Клінічну фармакологію (12.4)].

12.3 Фармакокінетика

Фармакокінетика у дорослих: комбіновані ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування (30 мг/60 мг) були біоеквівалентними до КОМБІВІР таблеток GlaxoSmithKline USA, що містять ламівудин 150 мг та зидовудин 300 мг при введенні натщесерце здоровим добровольцям у дозі ламівудину 150 мг та зидовудину 300 мг (п'ять комбінованих таблеток).

Ламівудин: Фармакокінетичні властивості ламівудину у пацієнтів натщесерце підсумовані у Таблиці 8. Після перорального застосування ламівудин швидко всмоктується та екстенсивно розподіляється. Зв'язування з білком плазми низьке. Приблизно 70% внутрішньовенної дози ламівудину виявляється у вигляді незміненого препарату в сечі. Метаболізм ламівудину є незначним способом виведення. У людини єдиним відомим метаболітом препарату є метадоліт транссульфоксиду (приблизно 5% пероральної дози через 12 годин).

Зидовудин: Фармакокінетичні властивості зидовудину у пацієнтів натщесерце підсумовані у Таблиці 8. Після перорального прийому зидовудин швидко всмоктується та поширюється. Зв'язування з білком плазми низьке. Зидовудин ліквідується перш за все шляхом печінкового метаболізму. Основним метаболітом зидовудину є GZDV. Площа GZDV під кривою (AUC) приблизно в 3 рази перевищує AUC зидовудину. Відновлення зидовудину в сечовині та GZDV становить 14% та 74% дози після перорального введення відповідно. Другий метаболіт, 3'-азидо-3'-дезокситимідин (AMT), був ідентифікований у плазмі. AMT AUC становив одну п'яту AUC зидовудину.

Таблиця 8. Фармакокінетичні показники^a для ламівудину та зидовудину у дорослих

Параметр	Ламівудин		Зидовудин	
Пероральна біодоступність (%)	86 ± 16	N = 12	64 ± 10	n = 5
Видимий обсяг розподілу (л/кг)	1.3 ± 0.4	N = 20	1.6 ± 0.6	n = 8
Зв'язування з білками плазми (%)	<36		<38	
CSF: Плазмове співвідношення ^b	0.12 [0.04 - 0.47]	n = 38 ^c	0.60 [0.04 - 2.62]	N = 39 ^d
Системний кліренс (л/год./кг)	0.33 ± 0.06	N = 20	1.6 ± 0.6	n = 6
Нирковий кліренс (л/год./кг)	0.22 ± 0.06	N = 20	0.34 ± 0.05	n = 9
Період напіврозпаду (год.) ^e	5 - 7		0.5 - 3	

^a Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення, окрім випадків, про які зазначено окремо.

^b Середнє [діапазон].

^c Діти.

^d Дорослі.

^e Приблизний діапазон.

Вплив їжі на поглинання ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування: ефект їжі на ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування не визначався; отже, цей препарат слід вводити натщесерце, без їжі.

Окремі групи населення:

Вагітність: див. Використання в окремих групах населення (8.1).

Ламівудин і Зидовудин: дані відсутні.

Зидовудин: фармакокінетика зидовудину вивчалась у Фазі 1 дослідження у 8 жінок протягом останнього триместру вагітності. Під час розвитку вагітності не встановлено доказів накопичення препарату. Фармакокінетика зидовудину була такою ж, як у невагітних дорослих. Відповідно до пасивної передачі препарату через плаценту, концентрація зидовудину в неонатальній плазмі при народженні була по суті однакова з рівнем у плазмі матері на час пологів.

Незважаючи на обмеженість даних, підтримуюча терапія метадонном у 5 вагітних жінок не змінила фармакокінетику зидовудину. Потенціал взаємодії виявлено у невагітних дорослих жінках.

Годуючи матері: див. Використання в окремих групах населення(8.3).

Діти:

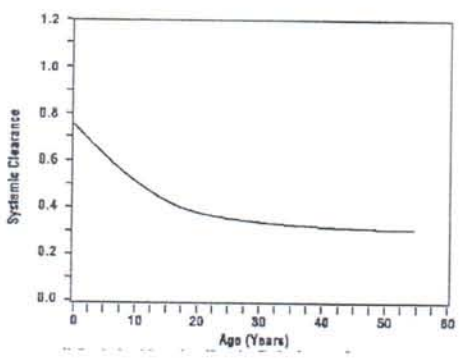


Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування: ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування не повинні вводиться дітям віком молодше 3 місяців.

Ламівудин:

У дослідженні NUCA2002 фармакокінетичні властивості ламівудину оцінювались у підгрупі 57 ВІЛ-інфікованих дітей (віковий діапазон: від 4,8 місяця до 16 років, діапазон ваги від 5 до 66 кг) після орального та внутрішньовенного введення 1, 2, 4, 8, 12 і 20 мг/кг на добу. 9 новонароджених та дітей (діапазон: від 5 місяців до 12 років) отримували оральний розчин 4 мг/кг двічі на добу (звичайна рекомендована дитяча доза), абсолютна біодоступність становила $66\% \pm 26\%$ (середнє \pm SD), що було менше, ніж $86\% \pm 16\%$ (середнє \pm SD) у дорослих. Механізм зниження абсолютної біодоступності ламівудину у новонароджених та дітей невідомий. Системний кліренс знижується із збільшенням віку у педіатричних пацієнтів, як показано на рисунку 1.

Рисунок 1: Системний кліренс (л / год. кг) ламівудину відносно віку



Після перорального введення 4 мг/кг ламівудину 2 рази на день у 11 дітей від 4 місяців до 14 років C_{max} становило $1,1 \pm 0,6$ мкг/мл, і період напіввиведення склав $2,0 \pm 0,6$ години. (У дорослих з аналогічними зразками крові період напіввиведення становив $3,7 \pm 1$ годину.) Загальне представлення ламівудину, яке відображається середніми значеннями AUC, було порівняним між дітьми, що отримували дозу 8 мг/кг/добу та дорослими, що отримували 4 мг/кг/добу. Розподіл ламівудину в спинномозковій рідині (СМР) оцінювався у 38 дітей після багаторазового перорального введення ламівудину. Зразки СМР збирали протягом 2-4 годин після введення дози. У дозі 8 мг/кг/добу концентрації ламівудину в СМР у 8 пацієнтів складали від 5,6% до 30,9% (середня \pm SD $14,2\% \pm 7,9\%$) концентрації одночасно у сироватці з концентрацією ламівудину в СМР в діапазоні від 0,04 до 0,3 мкг/мл. Обмежені, неконтрольовані дані про фармакокінетику та безпеку наявні стосовно введення ламівудину (і зидовудину) 36 новонародженим до 1 тижня у 2 дослідженнях в Південній Африці. У цих дослідженнях рівень кліренсу ламівудину був суттєво нижчий у новонароджених на першому тижні порівняно з дітьми (віком > 3 місяців), які досліджувались раніше. Недостатньо інформації для встановлення часу зміни кліренсу між періодом неонатального віку та віком > 3 місяців [див. Небезпечні реакції (6.1) 1]

Зидовудин:

Фармакокінетика зидовудину була оцінена у ВІЛ-інфікованих дітей (табл. 9).
Пацієнти від 3 місяців до 12 років: Загалом, фармакокінетика зидовудину у дітей старше 3-х місяців аналогічна фармакокінетиці у дорослих пацієнтів. Пропорційне підвищення концентрації зидовудину в плазмі спостерігалось після введення орального розчину з 90 до 240 мг/м2 кожні 6 годин. Оральна біодоступність, кінцевий період напіврозпаду та оральний кліренс були порівняними зі значеннями у дорослих. Як і у дорослих пацієнтів, основним шляхом ліквідації був метаболізм до GZDV. Після внутрішньовенного введення, приблизно 29% дози виділяється з сечею без змін, і близько 45% дози виділяється як GZDV.

Таблиця 9: Фармакокінетичні показники зидовудину у дітей^a

Параметр	Віком від 3 місяців до 12 років
Пероральна біодоступність (%)	65 ± 24 (n = 18)
CSF: Плазмове співвідношення	$0.68 [0.03 \text{ to } 3.25]^b$ (n = 38)
CL (л/год./кг)	1.85 ± 0.47 (n = 20)
Період напіврозпаду (год.)	1.5 ± 0.7 (n = 21)

^a = Дані представлені як середня \pm стандартне відхилення, за винятком випадків, коли зазначено
^b = Середня (діапазон)

Люди похилого віку. Фармакокінетика ламівудину та зидовудину не вивчалась у хворих старше 65 років.
Статеві дані. Фармакокінетичне дослідження у здорових чоловіків (n = 12) та жінок (n = 12) не виявляло гендерних відмінностей у представленні зидовудину ($AUC_{0-\infty}$) або ламівудину ($AUC_{0-\infty}$), нормований для маси тіла.
Расова приналежність: Ламівудин: не існує значних расових відмінностей у фармакокінетиці ламівудину.
 Зидовудин: фармакокінетика зидовудину щодо рас не визначена.

Взаємодія лікарських препаратів: див. *Взаємодія лікарських препаратів* (7).

Дослідження взаємодії лікарських препаратів ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування не проводились. Однак, у Таблиці 10 представлена інформація про взаємодію окремих компонентів ламівудин та зидовудин таблеток для перорального застосування.

Ламівудин плюс Зидовудин. У 12 безсимптомних дорослих пацієнтів із ВІЛ-1, які отримували одноразову дозу зидовудину (200 мг) у комбінації з кількома дозами ламівудину (300 мг через 12 годин), клінічно значущих змін фармакокінетики ламівудину та зидовудину не спостерігалось.

Таблиця 10. Вплив препаратів, що спільно вводяться, на ламівудин та зидовудин AUC^a

Примітка: ДІЯ КОМБІНОВАНОЇ ДОЗИ ЛАМІВУДИНУ ТА ЗИДУВУДИНУ НЕ ГАРАНТУЄТЬСЯ ПРИ СУПУТНОМУ ВВЕДЕННІ НАСТУПНИХ ПРЕПАРАТІВ.

Препарати, які можуть змінити концентрацію ламівудину в крові			
Препарат, що спільно вводиться, доза	Доза ламівудину n	Концентрація ламівудину	
		AUC	Варіативність
			Концентрація препарату, що спільно вводиться



Нелфінавір 750 мг кожні 8 год. x 7-10 діб	одна, 150 мг	11	↑AUC 10%	95% CI: 1% - 20%	↔
Триметоприм 160 мг/Сульфаметоксазол 800 мг щоденно x 5 діб	одна, 300 мг	14	↑AUC 43%	90% CI: 32% - 55%	↔
Препарати, які можуть змінити концентрацію зидовудину в крові					
Препарат, що спільно вводиться, доза	Доза зидовудину	n	Концентрація зидовудину		Концентрація препарату, що спільно вводиться
			AUC	Варіативність	
Атоваквон 750 мг кожні 12 год. з їжею	200 мг кожні 8 год.	14	↑AUC 31%	діапазон 23% - 78% ^b	↔
Кларитроміцин 500 мг двічі на день	100 мг кожні 4 год. x 7 днів	4	↓AUC 12%	діапазон ↓34% - ↑14%	Дані відсутні
Флуконазол 400 мг щоденно	200 мг кожні 8 год.	12	↑AUC 74%	95% CI: 54% - 98%	Дані відсутні
Метадон 30-90 мг щоденно	200 мг кожні 4 год.	9	↑AUC 43%	діапазон 16% - 64% ^b	↔
Нелфінавір 750 мг кожні 8 год. x 7-10 днів	одноразово 200 мг	11	↓AUC 35%	діапазон 28% - 41%	↔
Пробенецид 500 мг кожні 6 год. x 2 днів	2 мг/кг кожні 8 год. x 3 дні	3	↑AUC 106%	діапазон 100% - 170% ^b	Не оцінювалось
Рифампіцин 600 мг щоденно x 14 днів	200 мг кожні 8 год. X 14 днів	8	↓AUC 47%	90% CI: 41% - 53%	Не оцінювалось
Ритонавір 300 мг кожні 6 год. x 4 днів	200 мг кожні 8 год. x 4 днів	9	↓AUC 25%	95% CI: 15% - 34%	↔
Вальпроєва кислота 250 мг або 500 мг кожні 8 год. x 4 днів	100 мг кожні 8 год. x 4 днів	6	↑AUC 80%	діапазон 64% - 130% ^b	Не оцінювалось

↑ = збільшення; ↓ = зменшення; ↔ = Відсутні суттєві зміни; AUC = площа під кривою концентрації та часу; CI = довірчий інтервал.

^a Ця таблиця не є всеохоплюючою.

^b Оцінюваний діапазон різниці відсотків.

Рибавірин. Дані *in vitro* показують, що рибавірин знижує фосфорилювання ламівудину, ставудину та зидовудину. Проте, не спостерігалось ані фармакокінетичної (наприклад, концентрації в плазмі або внутрішньоклітинні трифосфорилювані активні метаболічні концентрації) або фармакодинамічної (наприклад, втрата вірусологічної супресії ВІЛ-1/ВГС) взаємодії не спостерігалось при одночасному введенні рибавірину та ламівудину (n = 18), ставудину (n = 10), або зидовудину (n = 6) у складі мультипрепаратного режиму для пацієнтів з ВІЛ-1, коінфікованих ВГС [див. Попередження та застереження (5.5)].

12.4 Мікробіологія

Механізм дії:

Ламівудин: Внутрішньоклітинно, ламівудин фосфорилюється у активний 5'-трифосфатний метаболіт, ламівудину трифосфат (ЗТС-ТР). Основним принципом дії ЗТС-ТР є гальмування зворотної транскриптази (RT) через знищення ланцюгу ДНК шляхом введення нуклеотидного аналога. ЗТС-ТР – слабкий інгібітор клітинних ДНК-полімераз α , β та γ .

Зидовудин: внутрішньоклітинно, зидовудин фосфорилюється у активний 5'-трифосфатний метаболіт, зидовудину трифосфат (ЗДВ-ТР). Основним принципом дії ЗДВ-ТР є інгібування РТ через знищення ланцюгу ДНК шляхом введення нуклеотидного аналога. ЗДВ-ТР є слабким інгібітором клітинної ДНК-полімераз α , β та γ , і, як повідомляється, включений в ДНК клітин у природі.

Противірусна активність:

Ламівудин Плюс Зидовудин: у ВІЛ-1 інфікованих клітинах МТ-4, ламівудин у поєднанні з зидовудином у різних співвідношеннях демонстрував синергічну антиретровірусну активність.

Ламівудин: Антивірусна активність ламівудину проти ВІЛ-1 оцінювалась в ряді клітинних ліній (включаючи моноцити та свіжі лімфоцити периферичної крові людини), використовуючи стандартні аналізи сприйнятливості. EC₅₀-оцінки (50% діючих концентрацій) знаходилися в інтервалі від 0,003 до 15 μ M (1 μ M = 0,23 мкг/мл). ВІЛ-1 суб'єктів, що раніше не проходили терапію та не мали амінокислотних заміщень, пов'язаних з резистентністю, давав середні значення EC₅₀ на рівні 0,429 μ M (діапазон: від 0,200 до 2,007 μ M) від Virco (n = 92 вихідних зразків з COLA40263) і 2,35 μ M (від 1,37 до 3,68 μ M) з Monogram Biosciences (n = 135 базових зразків з ESS30009). Значення EC₅₀ ламівудину проти різних кладів ВІЛ-1 (A-G) становило від 0,001 до 0,120 μ M та проти ізолятів ВІЛ-2 від 0,003 до 0,120 μ M у мононуклеарних клітинах периферичної крові. Рибавірин (50 μ M) зменшував активність ламівудину проти ВІЛ-1 у клітинах МТ-4 у 3,5 рази.

Зидовудин: антивірусна активність зидовудину проти ВІЛ-1 оцінювалась у ряді клітинних ліній (включаючи моноцити та свіжі лімфоцити периферичної крові людини). Значення EC₅₀ та EC₉₀ для зидовудину становили від 0,01 до 0,49 μ M (1 μ M = 0,27 мкг/мл) і від 0,1 до 9 μ M, відповідно. ВІЛ-1 суб'єктів, що раніше не проходили терапію та не мали амінокислотних заміщень, пов'язаних з резистентністю, давав середні оцінки EC₅₀ на рівні 0,11 μ M (діапазон: від 0,005 до 0,110 μ M) від Virco (n = 92 базових зразків від COLA40263) і 0,0017 μ M (0,006 до 0,0340 μ M) від Monogram Biosciences (n = 135 вихідних зразків з ESS30009). EC₅₀-оцінка зидовудину проти різних кладів ВІЛ-1 (A-G) коливається від 0,00018 до 0,02 μ M та проти ізолятів з ВІЛ-2 від 0,00049 до 0,004 μ M. У дослідженнях комбінації препаратів у клітинній культурі зидовудин демонструє синергічну активність з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ): абакавіром, диданозином, ламівудином та зальцітабіном; нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ): далаваріном, невірапіном; інгібіторами протеази (ІП) індинавіром, нелфінавіром, ритонавіром і саквінавіром; і адитивну активність з інтерфероном альфа. Встановлено, що рибавірин інгібує фосфорилювання зидовудину в клітинній культурі.

Резистентність:

Ламівудин Плюс Зидовудин Вводяться У Виділі Окремих Препаратів: У пацієнтів, які застосовували монотерапію ламівудином або комбіновану терапію ламівудин плюс зидовудин, ВІЛ-1 ізоляти більшості пацієнтів стали фенотипічно і генотипічно стійкими до ламівудину протягом 12 тижнів. У деяких пацієнтів, що мали зидовудин-резистентний вірус на початку, фенотипічна чутливість до зидовудину була відновлена 12 тижнями лікування ламівудином і зидовудином. Комбінована терапія ламівудин плюс зидовудин затримує виникнення замісників амінокислот, що викликають резистентність до зидовудину.



Штами ВІЛ-1, резистентні як до ламівудину так і до зидовудину, були виділені у пацієнтів після тривалої терапії ламівудином і зидовудином. Подвійна резистентність передбачає наявність декількох амінокислотних заміщень, найбільш суттєвим з яких може бути G333E. Розповсюдженість подвійної резистентності і тривалість комбінованої терапії, що призводить до виникнення подвійної резистентності, невідомі.

Ламівудин: резистентні до ламівудину ізоляти ВІЛ-1 були відібрані в культурі клітин, а також були виявлені у пацієнтів, які отримували ламівудин або ламівудин плюс зидовудин. Генотипічний аналіз ізолятів відібраних в клітинній культурі і відновлених у пацієнтів, що лікувались ламівудином, показав, що резистентність виникла у наслідок специфічної амінокислотного заміщення у ВІЛ-1 зворотній транскриптази у кодони 184, замінюючи метіонін в ізоліцін або валін (M184V/I).

Зидовудин: ізоляти ВІЛ-1 зі зниженою сприйнятливостю до зидовудину були відібрані в клітинній культурі і також були відновлені у пацієнтів, які отримували зидовудин. Генотипічний аналіз ізолятів, відібраних в клітинній культурі і виділених у пацієнтів, що лікувались зидовудином, показав заміщення в гені RT ВІЛ-1, що призводило до 6 амінокислотних заміщень (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y або F, і K219Q), які викликають резистентність до зидовудину. Загалом, більш високі рівні резистентності були пов'язані з більшою кількістю амінокислотних заміщень.

Перехресна резистентність: серед НІЗТ спостерігається перехресна резистентність.

Ламівудин Плюс Зидовудин: перехресна резистентність між ламівудином і зидовудином не ресетрувалась. У деяких пацієнтів, які отримували ламівудин окремо або в комбінації із зидовудином, виділяють ізоляти з заміщенням у кодони 184, що викликає резистентність до ламівудину. Хронічна резистентність до абакавіру, диданозину, тенофовіру та зальцитабіну спостерігається у деяких пацієнтів, у яких наявні імуноглобулін-ізоляти ВІЛ-1. У деяких пацієнтів, які отримували зидовудин плюс диданозин або зальцитабін, виділяються ізоляти, стійкі до різних лікарських засобів, включаючи ламівудин (див. нижче під зидовудином).

Ламівудин: див. Ламівудин Плюс Зидовудин (вище)

Зидовудин: У дослідженні 167 ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, ізоляти (n = 2) з мультипрепаратною резистентністю до диданозину, ставудину, ламівудину, зальцитабіну і зидовудину виявлялись у пацієнтів, які отримували протягом ≥ 1 року зидовудин плюс диданозин або зидовудин плюс зальцитабін. Модель резистентно-асоційованих амінокислотних замінь при таких комбінованих режимах відрізнялась (A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151M) від моделі при монотерапії зидовудином, причому заміщення Q151M найбільш часто асоціюється з множинною лікарською резистентністю. Заміщення в кодони 151 в комбінації з замінами в 62, 75, 77 і 116, призводить до виникнення вірусу зі зниженою чутливістю до диданозину, ламівудину, ставудину, зальцитабіну і зидовудину. Тимідин-аналогові мутації (TAM) відібрані зидовудином і дають перехресну резистентність до абакавіру, диданозину, ставудину, тенофовіру і зальцитабіну.

13 НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Канцерогенність: Ламівудин: тривалі дослідження канцерогенності ламівудину у мишей та щурів не показали канцерогенного потенціалу при експозиції в 10 разів (миші) та 58 разів (щурів) вищих за ті, що спостерігаються у людей при дозах, що є рекомендованими для терапії ВІЛ-1.

Зидовудин: Зидовудин вводили перорально на 3 дозових рівнях для відокремлення мишей та щурів у групи (60 самок та 60 самців у кожній групі). Початкові одноразові щоденні дози у щурів становили 30, 60 і 120 мг/кг/добу та у мишей 80, 220 і 600 мг/кг/добу. Дози у мишей знижувались до 20, 30 і 40 мг/кг/добу після 90-ї доби через анемію, пов'язану з лікуванням, тоді як у щурів тільки високі дози знижувались до 450 мг/кг/добу на 91-й день, а потім - до 300 мг/кг/добу на 279 день.

У мишей 7 пізніх (після 19 місяців) вагінальних неоплазм (5 метастазійних плоскоклітинних карцином, 1 плоскоклітинна папілома та 1 плоскоклітинний поліп) виникли у тварин, які отримували найбільші дози. Одна пізня квадратна клітинна папілома виникла у півки тварини, що отримувала середні дози. При найнижчих дозах вагінальних пухлин не виявлено.

У щурів, 2 пізні (після 20 місяців), метастазійні вагінальні плоскоклітинні карциноми виникли у тварин, що отримували максимальні дози. Вагінальні пухлини не спостерігалися при низькій або середній дозі у щурів. Жодна інша пухлина, пов'язана з препаратами, не спостерігалась у будь-якої статі будь-якого з видів.

У дозах, які призводили до пухлин у мишей та щурів, очікувана експозиція препарату (вимірюваний AUC) була приблизно у 3 рази (миші) та 24 рази (щурів) більшою за очікувану експозицію у людини при рекомендованій терапевтичній дозі 100 мг кожні 4 години.

Невідомо, наскільки результати досліджень канцерогенності гризунів можуть бути прогностичними для людей.

Мутагенність: Ламівудин: ламівудин виявився мутагенним в аналізі лімфоми миші L5178Y/TK⁺ та кластогенним в цитогенетичному аналізі культивованих лімфоцитів людини. Ламівудин мав негативні результати у мікробіологічному аналізі мутагенності, в in vitro аналізі трансформації клітин, в мікронуклеїновому тесті, в цитогенетичному аналізі кісткового мозку щурів і в аналізі позапланового синтезу ДНК в печінці щурів.

Зидовудин: зидовудин виявився мутагенним в аналізі L5178Y/TK⁺ мишачої лімфоми, позитивний у клітинному in vitro аналізі трансформації клітин, кластогенний в цитогенетичному аналізі культивованих лімфоцитів людини, а також позитивний у мікронуклеїновому тесті у мишей і щурів при повторенні доз. Він виявився негативним у цитогенетичному дослідженні у щурів, що отримували одну дозу.

Порушення фертильності: Ламівудин. При вивченні репродуктивної ефективності ламівудину, який вводився самцям та самкам щурів у дозах до 130 разів більших, ніж звичайна доза для дорослих осіб, виходячи з об'єднувань площі поверхні тіла, не виявлено жодних ознак порушення фертильності (сулжачи з частоти зачаття) та жодного впливу на виживання, зростання та розвитку до відлучення від приплоду.

Зидовудин: Зидовудин, призначений для самців та самок щурів, що приймали дози в 7 разів більші, ніж звичайна доза для дорослих осіб, виходячи з об'єднувань площі поверхні тіла, не вплинула на фертильність, яка оцінюється за рівнем зачаття.

13.2 Дослідження токсикології репродуктивності та розвитку

Ламівудин: дослідження на розмноження проводили у щурів та кроликів у дозах до 4,000 мг/г на добу та 1,000 мг/г на добу, відповідно, підвищуючи рівень у плазмі до приблизно 35 разів вище за рівень при вживанні дорослої дози при ВІЛ. Жодних доказів тератогенності через ламівудин не спостерігалось. Випадки ранньої ембріональності спостерігаються у кроликів при рівні експозиції до 35 разів вищої за людей. Дослідження на вагітних щурах та кроликах показали, що ламівудин переноситься у плід через плаценту.

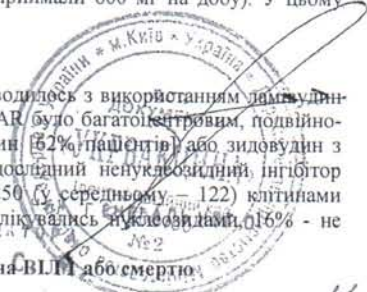
Зидовудин: Пероральні дослідження тератології на щурах та кроликах у дозах до 500 мг/кг/ добу не виявили тератогенність зидовудину. Лікування зидовудином призводило до ембріональної/фетальної токсичності, про що свідчить збільшення частоти резорбції плоду у щурів, які отримували 150 або 450 мг/кг/добу, та кроликів, які отримували 500 мг/кг/ день. Дози, використовувані в тератологічних дослідженнях, призводили до пікових концентрацій зидовудину в плазмі (після половини добової дози) у щурів від 66 до 226, а у кроликів - 12 до 87 середніх стійких пікових концентрацій у плазмі людини, (шоста частина добової дози), досягнутих з рекомендованою добовою дозою (100 мг кожні 4 години). У експерименті in vitro із заплідненими ооцитами миші, експозиція зидовудину призводила до дозозалежного зменшення утворення бластоцисти. У додатковому тератологічному дослідженні на щурах доза 3000 мг/кг/добу (дуже близько до середньої смертельної пероральної дози 3683 мг/кг) викликала значну токсичність матки та збільшення частоти мальформації плода. Ця доза призводила до підвищення концентрації зидовудину у плазмі до 350 пікових концентрацій у плазмі людини. (Розрахунок площа під кривою (AUC) у щурів на рівні цієї дози в 300 разів перевищувала щоденний AUC у людей, що приймали 600 мг на добу). У цьому експерименті не було виявлено жодних ознак тератогенності доз 600 мг/кг/ день або менше.

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.1 Дорослі

Клінічне кінцеве дослідження: Ламівудин плюс Зидовудин. Дослідження NUCB3007 (CAESAR) проводилось з використанням ламівудин-таблеток 150 мг (150 мг двічі на день) та зидовудин-капсул 100 мг (2 x 100 мг 3 рази на день). CAESAR було багатокітровою, подвійно-сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням, яке порівнювало триваючу терапію (лише зидовудин (62% пацієнтів) або зидовудин з диданозином або зальцитабіном [38% пацієнтів]) з додаванням ламівудину або ламівудин плюс дослідний нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, рандомізований 1: 2: 1. Загалом 1816 ВІЛ-1 інфікованих дорослих з 25-250 (у середньому - 122) клітинами CD4/мм³ на початку дослідження: середній вік становив 36 років, 87% - чоловіки, 84% - раніше лікувались нуклеозидами, 16% - не проходили терапію. Середня тривалість дослідження - 12 місяців. Результати наведені в таблиці 11.

Таблиця 11. Кількість пацієнтів (%) з принаймні одним випадком прогресуючого захворювання на ВІЛ або смертю.



Кінцева точка	Поточна терапія (n = 460)	Ламівудин плюс Поточна терапія (n = 896)	Ламівудин плюс ННІЗТ ^a плюс Поточна терапія (n = 460)
прогресуюче захворювання на ВІЛ 1 або смерть	90 (19.6%)	86 (9.6%)	41 (8.9%)
смерть	27 (5.9%)	23 (2.6%)	14 (3.0%)

^a Досліджувався нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, не схвалений в США.

14.2 Діти

Клінічне кінцеве дослідження: ACTG 300 являло собою багатоцентрове рандомізоване подвійно-сліпе дослідження, яке дало змогу порівняти ламівудин плюс зидовудин з монотерапією диданозину. Загалом 471 симптоматичних, ВІЛ-інфікованих дітей, що не проходили терапію раніше (≤ 56 днів антиретровірусної терапії) були розділені на 2 лікувальні групи. Середній вік становив 2,7 роки (діапазон від 6 тижнів до 14 років), 58% жіночого роду, а 86% не кавказці. Середній початковий рівень CD4+ клітин склав 868 клітин/мм³ (середній показник: 1,060 клітин/мм³, діапазон: від 0 до 4,650 клітин/мм³ у пацієнтів віком ≤ 5 років; середній показник: 419 клітин/мм³, діапазон: від 0 до 1,555 клітин/мм³ у пацієнтів > 5 років) та середня початковий рівень РНК ВІЛ-інфекції у плазмі крові становив 5.0 log₁₀ копій/мл. Середня тривалість дослідження становила 10,1 місяця для пацієнтів, які отримували ламівудин плюс зидовудин, і 9,2 місяця для пацієнтів, які отримували монотерапію диданозином. Результати зведені в табл. 12.

Таблиця 12. Кількість хворих (%), що досягли головної клінічної кінцевої точки (розвитку захворювання або смерті)

Кінцева точка	Ламівудин плюс зидовудин (n=236)	Диданозин (n=235)
прогресуюче захворювання на ВІЛ 1 або смерть (загалом)	15 (6.4%)	37 (15.7%)
Порушення фізичного зростання	7 (3.0%)	6 (2.6%)
Порушення центральної нервової системи	4 (1.7%)	12 (5.1%)
CDC Клінічна категорія C	2 (0.8%)	8 (3.4%)
Смерть	2 (0.8%)	11 (4.7%)

16 СПОСІБ ПОСТАЧАВАННЯ/ЗБЕРІГАННЯ І УТРИМАННЯ

Ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування, що містять 30 мг ламівудину та 60 мг зидовудину, - білі, круглі, двоопуклі таблетки без покриття з глибокою лінією розлому з одного боку та з тисненням "DR" з іншого боку. Вони доступні у наступному вигляді:

60 таблеток у пляшці із силікагельним осушувачем

1000 таблеток у пляшці із силікагельним осушувачем

Пакет на 60 одноразових доз у ПВХ/ПЕ/ПВДС/алюмінієвому блістері

Зберігати при температурі не вище 30°C.

17 КОНСУЛЬТАЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

17.1 Поради пацієнтам

Нейтропенія та анемія. Пацієнти мають бути проінформовані про те, що важливими токсикологічними явищами, пов'язаними із зидовудиною, є нейтропенія та/або анемія. Необхідно повідомляти про надзвичайну важливість ретельного контролю за показниками крові під час терапії, особливо для пацієнтів з розвинутою ВІЛ-інфекцією [див. Обрамлене попередження, Попередження та застереження (5.1)].

Міопатія: Пацієнти мають бути проінформовані про те, що міопатія та м'язит з патологічними змінами, подібними до тих, що викликаються захворюванням ВІЛ-1, пов'язані з тривалим застосуванням зидовудину [див. Обрамлене попередження, попередження та застереження (5.2)].

Лактоацидоз/гепатомегалія: мають бути проінформовані про те, що деякі препарати проти ВІЛ, включаючи ламівудин і зидовудин, можуть викликати рідкісний, але серйозний стан, що називається лактоацидозом із збільшенням печінки (гепатомегалія) [див. Найважливіше попередження, Попередження та застереження (5.3)].

ВІЛ-1/ВГВ-коінфекція: Пацієнтам з ВІЛ-1, коінфікованим ВГВ, слід повідомляти про те, що погіршення захворюваності печінки відбулося в деяких випадках при припиненні лікування ламівудиною. Пацієнтам слід радити обговорювати будь-які зміни в режимі терапії з лікарем [див. Попередження та застереження (5.4)].

ВІЛ-1/ВГС-коінфекція: Пацієнтам з ВІЛ-1, коінфікованим ВГС, слід повідомляти про те, що декомпенсація печінки (у деяких випадках смертельна) спостерігається у пацієнтів з ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію проти ВІЛ-1 та інтерферон альфа з або без рибавіріну [див. Попередження та застереження (5.6)].

Лікарські взаємодії. Пацієнтів слід попереджати про застосування інших лікарських засобів, включаючи ганцикловір, інтерферон альфа та рибавірін, що може посилити токсичність зидовудину [див. Лікарські взаємодії (7.3)].

Перерозподіл/нагромадження жиру в організмі. Пацієнти повинні бути проінформовані про те, що у тих, хто отримує антиретровірусну терапію, може відбуватися перерозподіл або накопичення жиру в організмі, і що причини та довгострокові наслідки для здоров'я цих чинників на даний момент невідомі [див. Попередження та застереження (5.9)].

Використання з іншими ламівудин-, зидовудин- та/або емтрицитабін-місткими препаратами: ламівудин та зидовудин таблетки для перорального застосування не повинні вводитись разом із препаратами, що містять ламівудин, зидовудин або емтрицитабін, включаючи ЕПІВІР® (ламівудин), ЕПІВІР-ВГВ (ламівудин), РЕТРОВІР (зидовудин), КОМБІВІР (ламівудин і зидовудин), ЕПІЗКОМ® (абакавір сульфат та ламівудин) або ТРИЗІВІР® (абакавір сульфат, ламівудин та зидовудин), або емтрицитабін-містких продуктів, в тому числі АТРИПЛА® (сфавіренз, емтрицитабін і тенофовір), ЕМТРИВА® (емтрицитабіном), ТРУВАДА (емтрицитабін і тенофовір) або КОМПЛЕРА (рілпівірін, емтрицитабін і тенофовір) [див. Попередження та застереження (5.5)].

Фенілкетонури: інформувати пацієнтів з фенілкетонуриєю, що ламівудин і зидовудин таблетки для перорального застосування містять фенілаланін, компонент аспартаму [див. Попередження та застереження (5.10)].

Інформація про інфекцію ВІЛ-1: ламівудин і зидовудин таблетки для перорального застосування не виліковують від інфекції ВІЛ-1, і пацієнти можуть продовжувати страждати на захворювання, пов'язані з ВІЛ-1, включаючи опортуністичні інфекції. Пацієнти повинні залишатись під опікою лікаря при використанні ламівудин і зидовудин таблеток для перорального застосування.

Пацієнтам слід рекомендувати не допускати вчинків, які можуть передати ВІЛ-інфекцію іншим людям.

Не діліться голками та іншим обладнанням для ін'єкцій.

Не діліться особистими предметами, які можуть містити кров й інші виділення, такі як, наприклад, зубні щітки та бритви.

Уникайте сексу без захисту. Допускайте лише безпечний секс, використовуючи латексний або поліуретановий презерватив або інший бар'єрний метод, щоб зменшити ймовірність статевого контакту зі спермою, вагінальними секретами або кров'ю.

Не годуєте грудьми. Ламівудин і зидовудин виділяються в грудному молоці людини. Матері з ВІЛ-1 не повинні годувати грудьми, тому що ВІЛ-1 може передаватися дитині в грудному молоці.

Пацієнти повинні бути проінформовані про те, щоб всі препарати проти ВІЛ мають застосовуватись точно так, як це передбачено.

Затверджено: червень 2012 року

ІМЕНЕМ
ТРУТ С. М.

2 508 100

2 508 100

2 508 100

Ципла Лтд.
Мумбаї Централ,
Мумбаї, Індія.

Інші згадані бренди є зареєстрованими товарними знаками відповідних власників та не є власністю компанії Ципла Лтд.

Міністерство Митної Служби України
М. Київ
ДЛЯ ДОКУМЕНТУ
«УКРВАКІН»
КЕНЕЛАНКОБ, Ф.
2700100
№ 2
ДИРЕКТОР
ТРУТ С.



13