

Lamivudine 150 mg Tablets  
(Micro Labs Ltd ), HA644

WHOPAR part 4

November 2017

UA/17595/02/02  
Rep 04.11.2019

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lamivudine 150 mg Tablets\*

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 150 mg lamivudine.

For a full list of excipients see 6.1

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film coated tablet

White, round shaped, biconvex, film coated tablet with bevelled edge, scored on one side and debossed with 'I08' on the other side.

The score-line is only to facilitate breaking for ease of swallowing and not to divide into equal dose.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Lamivudine 150 mg Tablets is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults, adolescents and children weighing at least 25 kg.

Consideration should be given to official treatment guidelines for HIV-1 infection, e.g. those of the WHO: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>.

### 4.2 Posology and method of administration

The therapy should be initiated by a health care provider experienced in the management of HIV infection.

*Adults, adolescents and children (weighing at least 25 kg):*

The recommended dose of Lamivudine 150 mg Tablets is 300 mg daily. This may be administered as either one 150 mg twice daily or 300 mg (2 x 150 mg tablets) once daily (see section 4.4).

*Children weighing less than 25 kg*

This product should not be used in children weighing <25 kg since appropriate dose adjustments cannot be made. For these patients another formulation should be used, e.g. a tablet which can be used to give a smaller dose of lamivudine or an oral solution.

Lamivudine 150 mg Tablets may be taken with food or between meals. To ensure administration of the entire dose, the tablet should be swallowed whole. For patients who are unable to swallow tablets, lamivudine is available as an oral solution. Alternatively, the tablets may be crushed and added to a small amount of semi-solid food or liquid, all of which should be consumed immediately.

### Special populations

*Older people:*

No specific data are available; however, special care is advised in this age group due to age-associated changes such as the decrease in renal function and alteration of haematological parameters.

---

\* Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory authority's (NMRA) responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.

#### *Liver Impairment*

No dose adjustment is necessary.

#### *Renal Impairment*

Lamivudine concentrations are increased in patients with moderate - severe renal impairment due to decreased clearance. The dose should therefore be adjusted, using oral solution presentation of lamivudine for patients whose creatinine clearance falls below 30 ml/min (see tables).

*Dosing recommendations – Adults, adolescents and children (weighing at least 25 kg):*

Creatinine clearance (ml/min)	First dose	Maintenance dose
≥ 50	300 mg or 150 mg	300 mg once daily 150 mg twice daily
30 - 49	150 mg	150 mg once daily
15 - 29*	150 mg	100 mg once daily
5 - 14*	150 mg	50 mg once daily
< 5*	50 mg	25 mg once daily

\*Another formulation such as an oral solution is required for patients with creatinine clearance of less than 30 ml/minute

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and special precautions for use**

#### *Transmission of HIV*

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

#### *Renal impairment*

In patients with moderate to severe renal impairment, the terminal plasma half-life of lamivudine is increased due to decreased clearance, therefore the dose should be adjusted (see section 4.2).

#### *Triple nucleoside therapy*

There have been reports of a high rate of virological failure and of emergence of resistance at an early stage when lamivudine was combined with tenofovir disoproxil and abacavir as well as with tenofovir disoproxil and didanosine as a once daily regimen.

#### *Mitochondrial dysfunction following exposure in utero*

Nucleoside and nucleotide analogues may impact mitochondrial function to a variable degree, which is most pronounced with stavudine, didanosine and zidovudine. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or post-natally to nucleoside analogues; these have predominantly concerned treatment with regimens containing zidovudine. The main adverse reactions reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia) and metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These events have often been transitory. Late-onset neurological disorders have been reported rarely (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether such neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. These findings should be considered for any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, who presents with severe clinical findings of unknown etiology, particularly neurologic findings. These



findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

#### *Weight and metabolic parameters*

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

#### *Pancreatitis*

Cases of pancreatitis have occurred rarely. However it is not clear whether these cases were due to the antiretroviral treatment or to the underlying HIV disease. Treatment with Lamivudine 150 mg Tablets should be stopped immediately if clinical signs, symptoms or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur.

#### *Immune Reactivation Syndrome*

In HIV-infected patients with severe immune deficiency, typically in the first few weeks or months after initiation of combination ART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens (e.g. CMV retinitis, mycobacterial infections, Pneumocystis pneumonia) may arise and cause serious clinical conditions or aggravation of symptoms. Treatment should be instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

#### *Opportunistic infections*

Patients receiving Lamivudine 150 mg Tablets or any other antiretroviral therapy may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore patients should remain under close clinical observation by health care providers experienced in the treatment of these associated HIV diseases.

#### *Liver disease*

Caution should be exercised when administering lamivudine to any patient with hepatitis B coinfection. Lamivudine is an inhibitor of hepatitis B virus (HBV) replication. Discontinuation of lamivudine or virologic failure after development of resistance to lamivudine by HBV may cause hepatic deterioration and a hepatitis flare. Periodic monitoring of liver function tests and markers of HBV replication is recommended for at least four months if lamivudine is discontinued in HBV-coinfected patients.

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse events. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer also to the relevant product information for these medicinal products.

If Lamivudine 150 mg Tablets is discontinued in patients co-infected with hepatitis B virus, periodic monitoring of liver function tests and markers of HBV replication is recommended, as withdrawal of lamivudine may result in an acute exacerbation of hepatitis.

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy, and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered (see section 4.8).

#### *Osteonecrosis*

Cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. Their etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index). Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

#### *Drug Interactions*

Lamivudine 150 mg Tablets should not be taken with any other medicinal product containing lamivudine.

Because of overlapping resistance and lack of additive antiretroviral effects, Lamivudine 150 mg Tablets should not be taken with emtricitabine (see section 4.5).

The combination of lamivudine with cladribine is not-recommended (see section 4.5).

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Interaction studies have only been performed in adults.

The likelihood of metabolic interactions is low due to limited metabolism and plasma protein binding and almost complete renal clearance.

Lamivudine metabolism does not involve CYP3A, making interactions with medicinal products metabolised by this system (e.g. PIs) unlikely.

Sulfamethoxazole/trimethoprim increases plasma concentrations of lamivudine but a clinically significant effect is not expected; the patient should be monitored for lamivudine toxicity in case of marked renal impairment or if high doses of sulfamethoxazole/trimethoprim are used (e.g. for *Pneumocystis jirovecii* pneumonitis treatment).

Medicinal products, whose main route of elimination is active renal secretion via the organic cationic transport system, e.g. trimethoprim, may interact with lamivudine. Medicinal products (e.g. ranitidine, cimetidine), which are eliminated only in part by this mechanism, were shown not to interact with lamivudine.

Due to similarities, Lamivudine 150 mg Tablets should not be administered concomitantly with other cytidine analogues, such as emtricitabine. Moreover, Lamivudine 150 mg Tablets should not be taken with any other medicinal products containing lamivudine (see section 4.4).

In vitro lamivudine inhibits the intracellular phosphorylation of cladribine leading to a potential risk of cladribine loss of efficacy in case of combination in the clinical setting. Some clinical findings also support a possible interaction between lamivudine and cladribine. Therefore, the concomitant use of lamivudine with cladribine is not recommended (see section 4.4).

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### *Pregnancy*

WHO HIV Treatment guidelines recommend lamivudine-containing therapy for pregnant women and women of childbearing potential.

No increased risk of birth defects has been reported for lamivudine ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)).

##### *Breastfeeding*

Lamivudine is excreted into the breast milk of lactating mothers.

Current recommendations on HIV and breastfeeding (e.g. those from the WHO) should be consulted before advising patients on this matter.



Preferred options may vary depending on the local circumstances.

*Fertility*

Studies in animals showed that lamivudine had no effect on fertility (see section 5.3).

**4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse reaction profile of Lamivudine 150 mg Tablets should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

**4.8 Undesirable effects**

The following adverse reactions have been reported during therapy for HIV disease with lamivudine.

The adverse reactions considered at least possibly related to the treatment are listed below by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ).

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
Blood and lymphatic system disorders		Neutropenia and anaemia (both occasionally severe), thrombocytopenia		Pure red cell aplasia
Metabolism and nutrition disorders				Lactic acidosis
Nervous system disorders	Headache, insomnia			Peripheral neuropathy (or paraesthesia)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough, Nasal symptoms			
Gastrointestinal disorders	Nausea, vomiting, abdominal pain or cramps, diarrhoea		Pancreatitis, elevations in serum amylase	
Hepatobiliary disorders		Transient elevations in liver enzymes (AST, ALT)	Hepatitis	
Skin and subcutaneous	Rash, alopecia		Angiooedema	

<b>tissue disorders</b>				
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	Arthralgia, muscle disorders		Rhabdomyolysis	
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Fatigue, malaise, fever			

Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4)

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term combined antiretroviral exposure. The frequency of which is unknown (see section 4.4).

#### 4.9 Overdose

No specific symptoms or signs have been identified following acute overdose with lamivudine, apart from those listed as undesirable effects.

If overdose occurs the patient should be monitored for evidence of toxicity (see section 4.8), and standard supportive treatment applied as necessary. Since lamivudine is dialyzable, continuous haemodialysis could be used in the treatment of overdose, although this has not been studied.

### 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

#### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor, ATC Code: J05AF05.

##### Mechanism of action

Lamivudine is a nucleoside analogue which has activity against human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV). It is metabolised intracellularly to the active moiety, lamivudine 5'-triphosphate. Its main mode of action is as a chain terminator of viral reverse transcription. The triphosphate has selective inhibitory activity against HIV-1 and HIV-2 replication in vitro, it is also active against zidovudine-resistant clinical isolates of HIV. No antagonistic effects in vitro were seen with lamivudine and other antiretrovirals (tested agents: abacavir, didanosine, nevirapine and zidovudine).

##### Clinical efficacy and safety

Lamivudine has been investigated in several randomised, prospective clinical trials in combination with other antiretroviral drugs. These studies demonstrate significant decrease in plasma HIV RNA and increase in CD4 cell counts when lamivudine is used in combination with another nucleos(t)ide analogue and third agent of a different therapeutic class, e.g. a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), protease inhibitor (PI) or integrase strand transfer inhibitor (INSTI). In recent studies by intention-to-treat analysis 88% of subjects achieved plasma HIV RNA  $\leq$  50 copies/ml after 48 weeks of combination antiretroviral treatment.



### Resistance

HIV-1 resistance to lamivudine involves the development of a M184V amino acid change close to the active site of the viral reverse transcriptase (RT). This variant arises both in vitro and in HIV-1 infected patients treated with lamivudine-containing antiretroviral therapy. M184V mutants display greatly reduced susceptibility to lamivudine and show diminished viral replicative capacity in vitro. In vitro studies indicate that zidovudine-resistant virus isolates can become zidovudine sensitive when they simultaneously acquire resistance to lamivudine. The clinical relevance of such findings remains, however, not well defined.

In vitro data tend to suggest that the continuation of lamivudine in anti-retroviral regimen despite the development of M184V might provide residual anti-retroviral activity (likely through impaired viral fitness). The clinical relevance of these findings is not established. Indeed, the available clinical data are very limited and preclude any reliable conclusion in the field. In any case, initiation of susceptible NRTI's should always be preferred to maintenance of lamivudine therapy. Therefore, maintaining lamivudine therapy despite emergence of M184V mutation should only be considered in cases where no other active NRTI's are available.

Cross-resistance conferred by the M184V RT is limited within the nucleoside inhibitor class of antiretroviral agents. Zidovudine and stavudine maintain their antiretroviral activities against lamivudine-resistant HIV-1. Abacavir maintains its antiretroviral activities against lamivudine-resistant HIV-1 harbouring only the M184V mutation. The M184V RT mutant shows a <4-fold decrease in susceptibility to didanosine; the clinical significance of these findings is unknown. In vitro susceptibility testing has not been standardised and results may vary according to methodological factors.

Lamivudine demonstrates low cytotoxicity to peripheral blood lymphocytes, to established lymphocyte and monocyte-macrophage cell lines, and to a variety of bone marrow progenitor cells in vitro.



## 5.2 Pharmacokinetic properties

### *Absorption and bioavailability*

Lamivudine is rapidly absorbed following oral administration. Bioavailability is between 80 and 85% and is not altered by food intake.

No pharmacokinetic data are available for Lamivudine 150 mg Tablets. A bioequivalence study was conducted with Lamivudine 300 mg Tablets, which are proportionally similar to Lamivudine 150 mg Tablets in composition. Following a single dose of Lamivudine 300 mg Tablets in healthy volunteers, mean (SD) lamivudine C<sub>max</sub> was 2657 ng/ml (915 ng/ml) and the mean (SD) AUC<sub>0-inf</sub> was 11280 ng·h/ml (3161 ng·h/ml). The mean (± SD) lamivudine t<sub>max</sub> values was 110 (± 0.71) hours.

### *Distribution*

Intravenous studies with lamivudine showed that the mean apparent volume of distribution is 1.3 l/kg. Lamivudine displays limited binding to the major plasma protein albumin (< 36% serum albumin in vitro).

### *Biotransformation*

Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination.

### *Elimination*

The observed lamivudine half-life of elimination is 5 to 7 hours. The half-life of intracellular lamivudine triphosphate has been estimated to approximately 22 hours. The mean systemic clearance of lamivudine is approximately 0.32 l/h/kg, with predominantly renal clearance (> 70%), including tubular secretion through the organic cationic transport system.

### *Special populations*

Hepatic impairment: data obtained in patients with moderate to severe hepatic impairment show that lamivudine pharmacokinetics are not significantly affected by hepatic dysfunction.

Renal impairment: studies in patients with renal impairment show that lamivudine elimination decreases with increasing degrees of renal dysfunction. Therefore, dose adjustment may be necessary (see sections 4.2 and 4.4). If so, separate formulations of lamivudine must be used.

Children: In general, lamivudine pharmacokinetics in paediatric patients are similar to adults.

However, absolute bioavailability (approximately 55-65%) was reduced in paediatric patients below 12 years of age. In addition, systemic clearance values were greater in younger paediatric patients and decreased with age, approaching adult values around 12 years of age.

## 5.3 Preclinical safety data

Administration of lamivudine in animal toxicity studies at high doses was not associated with any major organ toxicity. At the highest dosage levels, minor effects on indicators of liver and kidney function were seen together with occasional reductions in liver weight. The clinically relevant effects noted were a reduction in red blood cell count and neutropenia.

### *Mutagenicity and carcinogenicity*

Lamivudine was not mutagenic in bacterial tests but, like many nucleoside analogues, showed activity in an in vitro cytogenetic assay and the mouse lymphoma assay. Based on the totality of the available data it is concluded that lamivudine should not represent a genotoxic hazard to patients undergoing treatment.

The results of long-term carcinogenicity studies in rats and mice did not show any carcinogenic potential relevant for humans.

### *Reproductive toxicology*

In reproductive toxicity studies in animals, lamivudine was shown to cross the placenta. Lamivudine was not teratogenic in animal studies and data on early embryonic deaths were not consistent between

species. Data from monkey studies demonstrated that foetuses exposed in utero to the combination of zidovudine and lamivudine sustained a higher level of nucleoside analogue-DNA incorporation into multiple foetal organs, and showed evidence of more telomere shortening than in those exposed to zidovudine alone. The clinical significance of these findings is unknown. A fertility study in rats has shown that lamivudine had no effect on male or female fertility.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Core tablet: Microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate  
Film coat: Hypromellose, polyethylene glycol, polysorbate, titanium dioxide

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

48 months

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C. Protect from light.

Store tablets in blisters in the provided carton.

### **6.5 Nature and contents of container**

#### *Blister packs*

Blister strips of PVDC coated PVC film and plain aluminium foil containing 10 tablets. The blister strips are placed in one outer carton box (6 strips per box).

#### *HDPE bottle packs*

Round opaque white coloured open mouth HDPE bottle with polypropylene child resistant caps containing 60 tablets.

### **6.6 Instructions for use and handling and disposal**

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. SUPPLIER**

Micro Labs Limited  
# 27, Race Course Road  
Bangalore – 560001  
Karnataka  
India  
Tel: +91-80-2237 0451 to 2237 0457  
Fax: +91-80-2237 046

## **8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)**

HA644

## **9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION**

26 October 2016



**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

November 2017

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the WHO Prequalification Programme <https://extranet.who.int/prequal>

## Reference list

### *General reference sources for this SmPC include:*

This text is primarily based on the European SmPCs of Eпивir available at:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000107/WC500027572.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf)

Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach - 2<sup>nd</sup> ed., June 2016; ISBN 97892 4154968 4  
available at <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>

### *Further references relevant to sections of the SmPC include:*

#### Section 4.2

##### On intake with or without food

J. Angel, E. K. Hussey, S. Hall, et al, *Drug Invest* **6**, 70 (1993).

##### On dose adjustment in liver disease

M. A. Johnson, J. Horak, P. Breuel, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **54**, 363 (1998).

##### On dose adjustment in renal impairment

A. E. Heald et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 1514 (1996).

M. A. Johnson et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **46**, 21 (1998).

#### Section 4.4

##### On combination therapy

R. van Leeuwen et al., *AIDS* **17**, 987 (2003).

J. E. Gallant et al., *J. Infect. Dis.* **192**, 1921 (2005).

A. Leon et al., *AIDS* **19**, 1695 (2005).

R. M. Gulick et al., *N. Engl. J. Med.* **350**, 1850 (2004).

#### Section 4.5

##### On specific drug interactions with lamivudine

K. H. Moore et al., *Clin. Pharmacol. Ther.* **59**, 550 (1996).

#### Section 4.6

##### On lactation

R. L. Shapiro et al., *J. Infect. Dis.* **192**, 720 (2005).

Guidelines on HIV and infant feeding 2010:

[http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/documents/9789241599535/en/index.html](http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241599535/en/index.html)

#### Section 4.8

J. M. Pluda et al., *J. Infect. Dis.* **171**, 1438 (1995).

J. Fellay et al., *Lancet* **358**, 1322 (2001).

L. R. van et al., *AIDS* **6**, 1471 (1992).

L. R. van et al., *J. Infect. Dis.* **171**, 1166 (1995).

J. J. Eron et al., *N. Engl. J. Med.* **333**, 1662 (1995).

I. W. Fong, *Lancet* **344**, 1702 (1994).

#### Section 5.1

See European SmPCs of Triumeq available at:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002754/WC500175596.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002754/WC500175596.pdf)

##### On the clinical efficacy in combination with other antiretroviral drugs

S. Staszewski et al., *N. Engl. J. Med.* **341**, 1865 (1999).

K. E. Squires et al., *AIDS* **14**, 1591 (2000).

J. J. Eron, Jr. et al., *AIDS* **14**, 1601 (2000).

S. Staszewski et al., *JAMA* **285**, 1155 (2001).

A. Carr et al., *AIDS* **14**, 1171 (2000).

D. Podzamczar et al., *Antivir. Ther.* **7**, 81 (2002).

M. French et al., *HIV. Clin. Trials* **3**, 177 (2002).

G. K. Robbins et al., *N. Engl. J. Med.* **349**, 2293 (2003).



- S. Walmsley et al., N. Engl. J. Med. 346, 2039 (2002).  
J. Gathe, Jr. et al., J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 31, 399 (2002).  
R. W. Shafer et al., N. Engl. J. Med. 349, 2304 (2003).  
J. E. Gallant et al., JAMA 292, 191 (2004).  
E. DeJesus et al., Clin. Infect. Dis. 39, 1038 (2004).  
E. DeJesus et al., Clin. Infect. Dis. 39, 411 (2004).  
J. C. Gathe, Jr. et al., AIDS 18, 1529 (2004).  
A. Rodriguez-French et al., J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 35, 22 (2004).  
L. F. van et al., Lancet 363, 1253 (2004).  
A. Vibhagool et al., Curr. Med. Res. Opin. 20, 1103 (2004).  
K. Squires et al., J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 36, 1011 (2004).  
G. J. Moyle et al., J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 38, 417 (2005).  
J. E. Gallant et al., N. Engl. J. Med. 354, 251 (2006).

On resistance

- Y. Quan, B. G. Brenner, M. Oliveira, M. A. Wainberg, Antimicrob. Agents Chemother. 47, 747 (2003).  
The Stanford HIV drug resistance database. Available at: <http://hivdb.stanford.edu/>  
Castagna et al. AIDS 2006;20:795-803

All weblinks were last accessed 08 November 2017

Ламівудин 150 мг таблетки  
(Мікро Лабс Лтд), НА644

WHOPAR частина 4

UA/17595/01/01  
вир 04.11.2019

Листопад 2017

## КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ





## 1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ламівудин, 150 мг таблетки

## 2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка містить 150 мг ламівудину.  
Повний список допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

## 2. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Біла, круглої форми, двоопукла таблетка з плівковим покриттям зі скошеним краєм з одного боку і з тисненням 'I08' з іншого боку.  
Розподільча риска нанесена для розлому з метою полегшення ковтання, а не для розподілення дози.

## 3. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 4.1 Терапевтичні показання

Ламівудин, 150 мг таблетки у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами призначений для лікування ВІЛ-інфекції у дорослих, підлітків і дітей вагою не менше 25 кг. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо лікування ВІЛ-1, наприкладі, ВОЗ: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>).

### 4.2 Спосіб застосування та дози

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

*Дорослі, підлітки та діти (з масою тіла не менше 25 кг):*

Рекомендована доза таблеток Ламівудин – 300 мг на добу.

Можливий спосіб застосування або по 150 мг 2 рази на добу або 300 мг (2 таблетки x 150 мг) один раз на добу (див. розділ 4.4).

*Діти (з масою тіла менше 25 кг):*

Даний препарат не слід застосовувати у дітей з масою тіла менше 25 кг, оскільки відповідні коригування дози неможливо зробити.

Для цих пацієнтів слід використовувати іншу лікарську форму/дозу, напр. таблетки, які можна застосовувати для отримання меншої дози ламівудину або препарат у формі розчину для перорального застосування.

Ламівудин 150 мг таблетки можна приймати під час їди або між прийомами їжі.

З метою гарантування прийому повної дози препарату бажано таблетку проковтувати цілою, без подрібнення. Для лікування пацієнтів, які не можуть проковтнути цілу таблетку, можна застосувати препарат у формі розчину для внутрішнього застосування. Або ж таблетку можна подрібнити та додати до невеликої кількості їжі або рідини і вжити одразу.

*Пацієнти літнього віку*

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

*Пацієнти з печінковою недостатністю*

Необхідності у корекції дози в цьому випадку немає.



*Пацієнти з нирковою недостатністю*

У хворих із помірним і тяжким ступенем ниркової недостатності концентрація ламівудину підвищується внаслідок зниження кліренсу, тому дози для лікування пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв слід зменшити.

*Рекомендації щодо дозування - дорослі, підлітки та діти (вагою не менше 25 кг):*

Кліренс креатиніну, мл/хв	Початкова доза	Підтримуюча доза
≥ 50	300 мг або 150 мг	300 мг 1 раз на день 150 мг 2 рази на день
30 - 49	150 мг	150 мг 1 раз на день
15 - 29*	150 мг	100 мг 1 раз на день
5 - 14*	150 мг	50 мг 1 раз на день
< 5*	50 мг	25 мг 1 раз на день

\*Рекомендується використовувати розчин для перорального застосування для пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв

#### 4.3 Протипоказання

Протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до ламівудину або до будь-яких допоміжних речовин, наведених в розділі 6.1.

#### 4.4 Спеціальні застереження та спеціальні запобіжні заходи для використання

*Передача ВІЛ.* Пацієнтам слід усвідомлювати, що лікування антиретровірусними препаратами, не зменшує ризик передачі ВІЛ-інфекції статевим шляхом, тому вони мусять застосовувати відповідні застережні заходи.

*Ниркова недостатність.* У пацієнтів із помірним і тяжким ступенем ниркової недостатності збільшується концентрація ламівудину у плазмі крові внаслідок зниження кліренсу. Тому дози для них слід коригувати (наведено в розділі 4.2).

*Порушення мітохондріальної функції.* Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги можуть спричиняти порушення функцій мітохондрій різного ступеня, які особливо виражені при сумісному застосуванні зі ставудином, диданозином та зидовудином. Надходили повідомлення про мітохондріальну дисфункцію у ВІЛ-негативних дітей раннього віку, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів в утробі та/або у постнатальний період. Серед побічних реакцій головним чином повідомлялося про гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпідемія).

Ці явища часто мали транзиторний характер. Часто повідомлялося про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, судоми, аномальна поведінка). Чи є неврологічні порушення транзиторними, чи постійними, наразі невідомо.

Будь-яка дитина, навіть з ВІЛ-негативним статусом, яка зазнала впливу нуклеозидних або нуклеотидних аналогів внутрішньоутробно, повинна знаходитись під клінічним та лабораторним наглядом. Ці дані не впливають на чинні рекомендації щодо застосування антиретровірусної терапії вагітним жінкам для запобігання вертикальній трансмісії ВІЛ.

*Вага та метаболічні показники.* Збільшення ваги і рівнів ліпідів та глюкози крові може спостерігатися під час антиретровірусної терапії. Такі зміни можуть бути пов'язані безпосередньо із хворобою або способом життя. Стосовно зниження рівня ліпідів, в деяких випадках можливо пов'язати із лікуванням, в той же час, відносно збільшення ваги – немає ніяких переконливих доказів, що підтверджують зв'язок із будь-яким конкретним лікуванням. Для того щоб контролювати рівень ліпідів в крові та рівень глюкози, необхідно проводити відповідні дії, згідно із встановленими правилами лікування ВІЛ-інфекції. Ліпідні порушення слід корегувати відповідними клінічними заходами.

*Панкреатит.* Описано поодинокі випадки панкреатиту. Однак не до кінця встановлено, пов'язані вони із застосуванням препарату антиретровірусної терапії чи є наслідком ВІЛ-





інфекції. При появі перших клінічних ознак або лабораторних симптомів, що вказують на розвиток панкреатиту, лікування Ламівудин 150 мг таблетки потрібно припинити.

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

*Опортуністичні інфекції.* У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунodefіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії можуть виникати запальні реакції на безсимптомні та залишкові опортуністичні інфекції. Тому пацієнти повинні залишатися під ретельним клінічним спостереженням з боку лікарів, які мають досвід лікування цих захворювань пов'язаних з ВІЛ.

*Хвороби печінки.* Слід дотримуватися обережності при введенні ламівудину будь-яким пацієнтам ко-інфікованим гепатитом В. Ламівудин є інгібітором реплікації вірусу гепатиту В. Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які лікуються комбінованою антиретровірусною терапією, мають підвищений ризик розвитку тяжких та потенційно летальних побічних ефектів з боку печінки. У разі сумісного застосування з іншими противірусними препаратами для лікування гепатиту В і С слід звернутися до відповідної Інструкції з медичного застосування цих препаратів.

Припинення дії ламівудину або вірусологічна недостатність після розвитку резистентності до ламівудину може викликати погіршення функцій печінки і спалах гепатиту.

Хворі з уже існуючими печінковими дисфункціями, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищений ризик порушення функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії та мають знаходитися під медичним наглядом. У разі появи ознак погіршення хвороби печінки для таких пацієнтів слід зважити можливість перерви або припинення лікування (наведено в розділі 4.8)

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

#### *Інше*

Ламівудин не можна застосовувати з іншими препаратами, що містять ламівудин. Внаслідок розвитку резистентності або відсутності адитивних антиретровірусних ефектів. Препарат не слід застосовувати з емприцитабіном (наведено в розділі 4.5).

Застосування ламівудину з кладрибіном не рекомендують (наведено в розділі 4.5).

#### **4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.**

Дослідження щодо взаємодії проводили тільки у дорослих.

Імовірність метаболічної взаємодії низька з огляду на обмежений метаболізм препарату і низький рівень його зв'язування з білками, а також практично повне виведення його нирками у незмінену вигляді.

СУРЗА не бере участі в метаболізмі ламівудину, що робить маловірогідною взаємодію з лікарськими засобами, що метаболізуються цією системою (наприклад, інгібітори протеази).

Прийом триметоприму/сульфаметоксазолу призводить до підвищення рівня ламівудину, але клінічно значного ефекту не очікується. Однак необхідності в корекції доз ламівудину немає, якщо у пацієнта не спостерігається ниркової недостатності. Пацієнт повинен контролюватися





на предмет токсичності ламівудином у разі вираженого порушення функції нирок або якщо використовуються високі дози триметоприму/сульфаметоксазолу (наприклад, для лікування пневмонії *Pneumocystis jirovecii*).

Існує можливість взаємодії препарату при одночасному застосуванні з препаратами, головним шляхом виведення яких є активна канальцева секреція, переважно за допомогою системи транспортування органічних катіонів (наприклад, з триметопримом). Інші активні речовини (ранітидин, циметидин) виділяються тільки частково цим шляхом і тому не взаємодіють з ламівудином. Через схожість з препаратом не слід його приймати одночасно з іншими аналогами цитидину, такими як емтрицитабін. Більше того, таблетки Ламівудин 150 мг не слід приймати з іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин (наведено в розділі 4.4).

Ламівудин *in vitro* пригнічує внутрішньоклітинне фосфорилування кладрибіну, призводячи до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну у разі поєднаного клінічного застосування. Деякі клінічні повідомлення також підтверджують можливу взаємодію між ламівудином та кладрибіном. Тому поєднане застосування ламівудину з кладрибіном не рекомендують (наведено в розділі 4.4).

#### 4.6 Фертильність, вагітність та лактація

##### Вагітність

Згідно Рекомендацій ВООЗ щодо лікування ВІЛ: рекомендують терапію, що містить ламівудин, для вагітних жінок та жінок дітородного віку.

Не було зареєстровано підвищеного ризику вроджених вад при застосуванні ламівудину ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)).

##### Годування груддю

Ламівудин проникає в грудне молоко жінок, що годують груддю.

Потрібно проконсультуватися з поточними рекомендаціями щодо ВІЛ та грудного вигодовування (наприклад, з ВООЗ) перед тим, як консультувати пацієнтів з цього питання.

Дані вимоги можуть змінюватися згідно місцевих умов.

Дослідження на тваринах показали, що ламівудин не впливає на фертильність (наведено в розділі 5.3)

##### Фертильність

Дослідження на тваринах показали, що ламівудин не впливає на фертильність (наведено в розділі 5.3.)

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

Не було проведено жодних досліджень щодо впливу на здатність швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Проте під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів Ламівудину 150 мг таблетки.

#### 4.8 Побічні реакції

Наступні побічні реакції повідомлялися під час лікування ВІЛ-інфекції ламівудином.

Побічні реакції, які вважаються принаймні пов'язаними з лікуванням, зазначені нижче за класом системи органів і частотою. Частоти визначаються як: дуже часто ( $\geq$  / 10), часто ( $\geq$  / 100 до  $<$ 1/10), нечасто ( $\geq$  / 1000 до  $<$ 1/100), рідко ( $\geq$  / 10,000 до  $<$ 1/1000), дуже рідко ( $<$ 1/10 000).



Клас системи органів	Загальні	Часто	Рідко	Дуже рідко
З боку системи крові та лімфатичної системи		Нейтропенія та анемія (обидві час від часу важкі), тромбоцитопенія		Еритроцитарна аплазія
Метаболізм та розлади травлення				Молочний ацидоз
Неврологічні симптоми	Головний біль, безсоння			Периферична нейропатія (або парестезія)
З боку дихальної системи	Кашель, симптоми застуди			
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання, біль і спазм у верхній половині живота, діарея		Панкреатит, підвищення рівня амілази сироватки	
З боку гепатобіліарної системи		Минуще підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ)	Гепатит	
З боку шкіри	Висип, алопеція		Ангіоневротичний набряк	
З боку опорно-рухового апарату	Артралгія, м'язові розлади		Рабдоміоліз	
Інші	Втомлюваність, погане самопочуття, гарячка			

Вміст та рівень ліпідів і глюкози в крові можуть збільшуватися під час антиретровірусної терапії (наведено в розділі 4.4)

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунodefіцитом на початку лікування антиретровірусними препаратами може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію.

Під час імунного відновлення також повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса), хоча їх початок є більш варіабельним і може виникати через багато місяців після початку лікування та інколи мати нетипову картину (наведено в розділі 4.4).

Про випадки остеонекрозу повідомлялося головним чином у пацієнтів із запущеною хворобою та/або при довготривалому застосуванні комбінованої антиретровірусної терапії. Частота яких невідома (наведено в розділі 4.4).

#### 4.9 Передозування

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





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

## 5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

### 5.1 Фармакодинамічні властивості

Нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази. Код АТХ J05A F05.

#### Механізм дії

Ламівудин є аналогом нуклеозидів, активних відносно вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) і вірусу гепатиту В (HBV). Дія ламівудину пов'язана з утворенням внутрішньоклітинного метаболіту – ламівудину трифосфату, який інгібує зворотну транскриптазу ВІЛ шляхом термінації ланцюга вірусної ДНК.

Ламівудину трифосфат є селективним інгібітором реплікації ВІЛ-1 і ВІЛ-2 *in vitro*, активний відносно стійких до зидовудину штамів ВІЛ.

Не було виявлено антагоністичних ефектів *in vitro* з ламівудином та іншими антиретровірусними препаратами (досліджувані препарати: абакавір, діданозин, невірапін та зидовудин).

#### Клінічна ефективність і безпека

Ламівудин досліджували в декількох рандомізованих клінічних випробуваннях у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. Ці дослідження показують значне зниження рівня РНК ВІЛ в плазмі крові і збільшення кількості CD4-клітин, коли ламівудин використовується в поєднанні з іншими аналогічними нуклеозидами і третій агент іншого терапевтичного класу, напр. нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази інгібітор (NNRTI), інгібітор протеаз (PI) або інгібітор перенесення нитки інтегрази (INSTI). Останнім часом дослідження за допомогою аналізу щодо лікування 88% суб'єктів досягли плазмової  $\leq 50$  копій РНК ВІЛ/мл після 48 тижнів комбінованої антиретровірусної терапії.

#### Резистентність

Резистентність ВІЛ-1 до ламівудину включає розвиток змін амінокислоти M184V, близьких до активної ділянки ревертази вірусу. Цей варіант виникає як *in vitro*, так і у ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів, які отримали лікування ламівудинвмісною антиретровірусною терапією. Мутанти M184V демонструють досить знижену чутливість до ламівудину і знижену реплікативну здатність вірусу *in vitro*.

Дослідження *in vitro* показують, що резистентні до зидовудину ізоляти вірусу можуть ставати сприйнятливими до дії препарату при виникненні резистентності до дії ламівудину.

Проте клінічне значення подібних змін до даного часу достеменно не встановлено.

Дані *in vitro* свідчать про те, що продовження лікування ламівудином в складі антиретровірусної терапії, незважаючи на розвиток M184V, може забезпечити залишкову антиретровірусну активність (вірогідно, через порушення вірусної рухливості).

Клінічна значимість цих даних не встановлена. Тому підтримувальне лікування ламівудином за наявності мутації M184V можна розглянути тільки у разі високого ризику неефективності основної схеми лікування нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази.

Перехресна резистентність, спричинена мутацією M184V, обмежена нуклеозидними/нуклеотидними інгібіторами класу антиретровірусних агентів. M184V забезпечує повну перехресну резистентність до емтрицитабіну. Для зидовудин і ставудину зберігається антиретровірусна активність проти стійкого до ламівудину ВІЛ-1. Абакавір зберігає антиретровірусну дію проти резистентного до ламівудину ВІЛ-1, що має тільки мутацію M184V. Мутація M184V демонструє зниження чутливості до диданозину до 4-х разів; клінічне значення цього явища невідоме.

Ламівудин демонструє низьку цитотоксичність до лімфоцитів периферичної крові, до встановлених лімфоцитарних і моноцитарно-макрофагальних клітинних ліній, а також до різних клітин-попередників кісткового мозку *in vitro*.





## 5.2 Фармакокінетичні властивості

### *Поглинання та біодоступність*

Ламівудин швидко всмоктується після перорального введення. Біодоступність становить від 80 до 85% і не змінюється при прийомі їди.

Не існує фармакокінетичних даних для таблеток Ламівудин 150 мг. Було проведено дослідження біоеквівалентності з таблетками Ламівудин 300 мг, які пропорційно подібні Ламівудин 150 мг таблетки. Після одноразової дози таблеток Ламівудин 300 мг у здорових добровольців, середня (SD)  $C_{\max}$  ламівудину склала 2657 нг/мл (915 нг/мл), а середнє (SD) AUC<sub>0-inf</sub> було 11280 нг.ч/мл (3161 нг.ч/мл). Середні значення  $t_{\max}$  ( $\pm$  SD) ламівудину становили 110 ( $\pm$  0,71) годин.

### *Розподіл*

Дослідження з використанням ламівудину показали, що середній об'єм розподілу досягає 1,3 л/кг. Ламівудин має лінійний фармакокінетичний профіль у терапевтичних дозах і низьке зв'язування з білками плазми крові (< 36 %).

### *Біотрансформація*

Метаболізм ламівудину є незначним шляхом елімінації.

### *Виведення*

Очікуваний період напіввиведення ламівудину становить від 5 до 7 годин.

Період напіввиведення внутрішньоклітинного ламівудину трифосфату - приблизно 22 години. Середній системний кліренс ламівудину становить приблизно 0,32 л/год/кг з переважно нирковим кліренсом (більше 70 %), включаючи канальцеву секрецію через органічну катіонну транспортну систему.

### *Особливі популяції*

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю.*

Дані, отримані при лікуванні пацієнтів з помірною і тяжкою печінковою недостатністю, показують, що ламівудин не має істотного впливу на функцію печінки.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

У хворих із помірною і тяжкою нирковою недостатністю концентрація ламівудину у плазмі крові підвищується внаслідок зниження кліренсу. Тому може знадобитися коригування дози для лікування цих пацієнтів (наведено в розділі 4.2 і 4.4). Якщо це так, необхідно застосовувати окремі препарати ламівудину.

#### *Діти*

Фармакокінетика ламівудину у дітей в цілому подібна до такої у дорослих. Але абсолютна біодоступність у дітей до 12 років нижча (55-65 %), а системний кліренс - вищий.

## 5.3 Доклінічні дані з безпеки

При вивченні гострої токсичності у ході досліджень на тваринах, застосування ламівудину у дуже високих дозах не мало токсичного впливу на жоден орган. При найвищих рівнях дозування, відзначався незначний вплив на функції печінки та нирок. Відзначено зниження кількості еритроцитів та нейтропенії.

### *Мутагенність та канцерогенність*

Ламівудин не виявив мутагеності при бактеріальних тестах, але як і багато нуклеозидних аналогів виявив активність в цитогенетичному аналізі *in vitro*.

Можливо зробити висновок, що Ламівудин не повинен представляти генотоксичну небезпеку для пацієнтів, що проходять лікування даним препаратом.

Результати довгострокових досліджень канцерогенності на щурах і мишах не показали будь-якого канцерогенного впливу на потенціал людини.



*Репродуктивна токсикологія*

У дослідженнях репродуктивної токсичності на тваринах виявлено, що ламівудин проникає крізь плаценту.

Хоча дослідження на тваринах не є цілком прогностичними для людини, дані, отримані у дослідах на тваринах, свідчать про можливий ризик ранньої загибелі ембріонів.

Повідомлялося про легке минуче підвищення рівня лактату в сироватці крові, що може бути наслідком порушення функції мітохондрій у новонароджених та немовлят, на яких мали вплив нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази під час вагітності або пологів.

Клінічне значення цього підвищення рівня лактату в сироватці крові невідоме. Існують також поодинокі повідомлення про затримку розвитку, судоми та інші неврологічні захворювання. Проте причинний взаємозв'язок цих проявів з впливом нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази під час вагітності або пологів не встановлений. Ці дані не мають відношення до рекомендацій щодо застосування антиретровірусних препаратів для попередження вертикальної передачі ВІЛ у вагітних.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

### **6.1 Список допоміжних речовин**

Ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат  
Плівкова оболонка: гіпромелоза, поліетиленгліколь, полісорбат, титану діоксид.

### **6.2 Несумісність.**

Не описано

### **6.3 Термін придатності.**

48 місяців.

### **6.4 Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30° С.  
Захищати від прямих сонячних променів.  
Зберігати в оригінальній упаковці.

### **6.5 Упаковка**

*Упаковка з блістерами*

По 10 таблеток у блістері PVDC з покриттям PVC і фольги алюмінієвої звичайної. По 6 блістерів в картонній коробці.

*Поліетиленовий флакон (HDPE)*

по 60 таблеток у непрозорому, білому, поліетиленовому флаконі (HDPE), з поліпропіленовою кришкою з функцією захисту від відкриття дітьми

### **6.6 Особливі вимоги щодо утилізації**

Немає особливих вимог до утилізації.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.



**7. Виробник/Постачальник**

Мікро Лабс Лімітед  
№ 27, Рейс Корс Роуд  
Бангалор – 560001  
Карнатака  
Індія  
Тел.: +91-80-2237 0451 до 2237 0457  
Факс: +91-80-2237 046

**8. Референтний номер ВОЗ (програма перекваліфікації)  
НА644**

**9. ДАТА ПЕРШОЇ ПЕРЕКВАЛІФІКАЦІЇ**

26 жовтня 2016.

**10. Дата перегляду тексту**

Листопад 2017.

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті ВООЗ  
Програма попереднього кваліфікації <https://extranet.who.int/prequal>





### Список літератури

Загальні джерела інформації для цієї SmPC включають:

Основа тексту базується, головним чином, на європейську SmPC Епівір, доступну за адресою:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000107/WC500027572.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf)

Консолідовані рекомендації щодо використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації підхід охорони здоров'я - 2-е видання, червень 2016 року; ISBN 97892 4154968 4

Доступ <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>

Додаткові посилання, що стосуються розділів SmPC, включають:

Розділ 4.2

При вживанні з їжею або без їжі

J. Angel, E. K. Hussey, S. Hall, et al, *Drug Invest* **6**, 70 (1993).

Коригування дози при захворюваннях печінки

M. A. Johnson, J. Horak, P. Breuel, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **54**, 363 (1998).

Коригування дози при захворюваннях нирок

A. E. Heald et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 1514 (1996).

M. A. Johnson et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **46**, 21 (1998).

Розділ 4.4

Комбінована терапія

R. van Leeuwen et al., *AIDS* **17**, 987 (2003).

J. E. Gallant et al., *J. Infect. Dis.* **192**, 1921 (2005).

A. Leon et al., *AIDS* **19**, 1695 (2005).

R. M. Gulick et al., *N. Engl. J. Med.* **350**, 1850 (2004).

Розділ 4.5

Взаємодії інших лікарських засобів з ламівудином

K. H. Moore et al., *Clin. Pharmacol. Ther.* **59**, 550 (1996).

Розділ 4.6

Лактація

R. L. Shapiro et al., *J. Infect. Dis.* **192**, 720 (2005).

Guidelines on HIV and infant feeding 2010:

[http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/documents/9789241599535/en/index.html](http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241599535/en/index.html)

Розділ 4.8

J. M. Pluda et al., *J. Infect. Dis.* **171**, 1438 (1995).

J. Fellay et al., *Lancet* **358**, 1322 (2001).

L. R. van et al., *AIDS* **6**, 1471 (1992).

L. R. van et al., *J. Infect. Dis.* **171**, 1166 (1995).

J. J. Eron et al., *N. Engl. J. Med.* **333**, 1662 (1995).

I. W. Fong, *Lancet* **344**, 1702 (1994).

Розділ 5.1

Наведено в Європейській SmPCs для Тріумек. Доступ за посиланням:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002754/WC500175596.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002754/WC500175596.pdf)

Про клінічну ефективність в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами

S. Staszewski et al., *N. Engl. J. Med.* **341**, 1865 (1999).

K. E. Squires et al., *AIDS* **14**, 1591 (2000).

J. J. Eron, Jr. et al., *AIDS* **14**, 1601 (2000).



- S. Staszewski *et al.*, *JAMA* **285**, 1155 (2001).  
A. Carr *et al.*, *AIDS* **14**, 1171 (2000).  
D. Podzamczar *et al.*, *Antivir. Ther.* **7**, 81 (2002).  
M. French *et al.*, *HIV. Clin. Trials* **3**, 177 (2002).  
G. K. Robbins *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **349**, 2293 (2003).  
S. Walmsley *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **346**, 2039 (2002).  
J. Gathe, Jr. *et al.*, *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* **31**, 399 (2002).  
R. W. Shafer *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **349**, 2304 (2003).  
J. E. Gallant *et al.*, *JAMA* **292**, 191 (2004).  
E. DeJesus *et al.*, *Clin. Infect. Dis.* **39**, 1038 (2004).  
E. DeJesus *et al.*, *Clin. Infect. Dis.* **39**, 411 (2004).  
J. C. Gathe, Jr. *et al.*, *AIDS* **18**, 1529 (2004).  
A. Rodriguez-French *et al.*, *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* **35**, 22 (2004).  
L. F. van *et al.*, *Lancet* **363**, 1253 (2004).  
A. Vibhagool *et al.*, *Curr. Med. Res. Opin.* **20**, 1103 (2004).  
K. Squires *et al.*, *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* **36**, 1011 (2004).  
G. J. Moyle *et al.*, *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* **38**, 417 (2005).  
J. E. Gallant *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **354**, 251 (2006).

Резистентність

Y. Quan, B. G. Brenner, M. Oliveira, M. A. Wainberg, *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 747 (2003).

Стенфордська база даних щодо стійкості до ВІЛ. Доступ за посиланням:  
<http://hivdb.stanford.edu/>

Castagna *et al.* *AIDS* **2006**;20:795-803

All weblinks were last accessed 08 November 2017

