

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата  
**Амивирен**  
таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 300 мг  
АО «Фармасинтез», Россия

**Регистрационный номер:** ЛП-002393 от 05.03.2014

**Торговое название препарата:** Амивирен

**Международное непатентованное название лекарственного препарата:** ламивудин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Описание:**

Для дозировки 150 мг: таблетки круглые, двояковыпуклые белого цвета.

Для дозировки 300 мг: таблетки овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны белого цвета.

На поперечном разрезе таблетка белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

**Состав**

**Действующее вещество:**

Ламивудин 150 мг, 300 мг

**Вспомогательные вещества:**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

**Ядро:** карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) 6,6 мг/13,2 мг, крахмал прежелатинизированный 6,0 мг/12,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) 0,75 мг/1,5 мг, магния стеарат 1,65 мг/3,3 мг, целлюлоза микрокристаллическая 165,0 мг/330,0 мг.

**Оболочка:** «Готовая водорастворимая пленочная оболочка» – 7,5 мг/ 15,0 мг

(Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза)- 25,0 %, коповидон- 22,5 %, полиэтиленгликоль 6000 (макрогол 6000) - 9,5 %, триглицерид каприловой/каприновой кислот -3,0 %, полидекстроза-15,0 %, титана диоксид- 25,0 %).

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное (ВИЧ) средство

**Код АТХ:** [J05AF05]

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

**Механизм действия**

Ламивудин является мощным селективным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro*. Ламивудин также активен в отношении штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Внутри клеток ламивудин метаболизируется до 5'-трифосфата (активная форма), период полувыведения которого из клеток составляет 16—19 часов. Ламивудина-5'-трифосфат в незначительной степени ингибирует РНК- и ДНК-зависимую обратную транскриптазу (ОТ) ВИЧ.

Основной механизм действия ламивудина - блокирование синтеза растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).

Ламивудин не нарушает нормальный клеточный метаболизм ДНК и не оказывает существенного влияния на содержание ядерной и митохондриальной ДНК в клетках млекопитающих. В исследованиях *in vitro* ламивудин оказывает слабое цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, а также на лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии и ряд других стволовых клеток костного мозга. Таким образом, *in vitro* ламивудин обладает широким терапевтическим индексом.

**Фармакодинамические эффекты**

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в кодоне M184V, расположенном близко к активному центру вирусной ОТ. Эта мутация наблюдается как в условиях *in vitro*, так и ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которым проводилась комбинированная терапия, включающая ламивудин. При мутации в кодоне M184V значительно

снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации по данным исследований *in vitro*. В исследованиях *in vitro* установлено, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться восприимчивыми к его действию, если у этих изолятов одновременно разовьется резистентность к ламивудину. Однако клиническое значение подобных изменений до настоящего времени окончательно не определено.

Мутация M184V приводит к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). Зидовудин и ставудин сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину. Абакавир сохраняет свою антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину, имеющих только M184V мутацию. У штаммов ВИЧ с M184V мутациями определяется не более чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину и залцитабину; клиническое значение этих явлений не установлено. Тесты на чувствительность ВИЧ к различным антиретровирусным препаратам *in vitro* не были стандартизованы, поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы.

В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению концентрации ВИЧ-1 в крови и увеличению содержания CD4<sup>+</sup> клеток. По данным клинических исследований установлено, что ламивудин в комбинации с зидовудином или с зидовудином и другими препаратами значительно снижает риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и летального исхода.

У штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов, получавших ламивудин, отмечалось снижение чувствительности к ламивудину *in vitro*.

Результаты клинических исследований показали, что комбинированная терапия ламивудином и зидовудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов ВИЧ.

Ламивудин получил широкое распространение как компонент комбинированной антиретровирусной терапии в сочетании с другими НИОТ или препаратами из других групп (ингибиторы протеазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы).

Данные клинических исследований, полученные с участием детей, принимавших ламивудин с другими антиретровирусными препаратами (абакавир, невирапин/эфавиренз или зидовудин), показали, что профиль резистентности, наблюдающийся у детей, аналогичен таковому у взрослых с точки зрения выявляемых генотипных замен и их относительной частоты встречаемости.

Показано, комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ламивудин, эффективна в отношении штаммов ВИЧ с мутациями в кодоне M184V, а также у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию.

**Фармакокинетика**

**Всасывание**

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80-85%. После приема внутрь среднее время ( $t_{max}$ ) достижения максимальных концентраций ( $C_{max}$ ) ламивудина в сыворотке крови составляет около 1 часа. При назначении ламивудина в терапевтических дозах (4 мг/кг/сутки в 2 приема с интервалом в 12 часов)  $C_{max}$  составляет 1—1,9 мг/мл.

Прием ламивудина вместе с пищей вызывает увеличение  $t_{max}$  и снижение  $C_{max}$  (до 47%), однако не влияет на общую степень абсорбции (рассчитанную на основании AUC — площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время»). Поэтому при приеме ламивудина с пищей коррекции дозы не требуется. Измельчение таблеток и прием их с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не меняет фармакологические свойства препарата, поэтому не следует ожидать изменения

клинического эффекта. Эти выводы основаны на физико-химических и фармакокинетических характеристиках действующего вещества и данных *in vitro* растворения таблеток ламивудина в воде при условии, что пациент сразу примет 100 % измельченной таблетки.

Прием 150 мг ламивудина 2 раза в сутки биоэквивалентен приему 300 мг 1 раз в сутки по значениям  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ . Наблюдались различия во всасывании между взрослыми пациентами и детьми.

#### *Распределение и связывание с белками плазмы крови*

Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови. На основании немногочисленных данных установлено, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и спинномозговую жидкость. Через 2—4 часа после перорального приема соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке крови составляло приблизительно 0,12. Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны.

#### *Метаболизм и выведение*

В среднем системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/кг/ч. Ламивудин выводится преимущественно почками (более 70%) путем активной канальцевой секреции (система транспорта органических катионов), а также незначительно посредством метаболизма в печени (менее 10 %).

Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат, имеет более длительный период полувыведения из клеток (16—19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы крови (5—7 часов). Согласно данным, полученным от 60 взрослых здоровых добровольцев, фармакокинетические параметры ламивудина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в равновесном состоянии эквивалентны таковым при приеме в дозе 150 мг 2 раза в сутки по показателям  $AUC_{24}$  и  $C_{max}$  для ламивудина трифосфата.

Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами очень мала вследствие ограниченного метаболизма, незначительной степени связывания с белками плазмы крови и почти полного выведения почками ламивудина в неизменном виде.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Дети*

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58-66%) была ниже и более изменчивой у детей младше 12 лет.

Фармакокинетические исследования ламивудина в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, у детей показали, что прием ламивудина 1 раз в сутки эквивалентен по показателю  $AUC_{0-24}$  приему ламивудина 2 раза в сутки в той же общей суточной дозе.

##### *Пациенты пожилого возраста*

Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме крови повышена, так как его выведение из организма замедлено. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

##### *Беременность*

Фармакокинетика ламивудина при беременности не отличается от его фармакокинетики небеременных. Концентрация ламивудина в сыворотке новорожденных детей на момент рождения была такая же, как в сыворотке крови матери и пуповинной крови, что согласуется с данными о пассивном проникновении ламивудина через плаценту.

#### **Показания к применению**

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

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к ламивудину или любому другому компоненту препарата; период грудного вскармливания; детский возраст с массой тела менее 25 кг (для данной лекарственной формы), нарушение функции почек при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин (для данной лекарственной формы).

#### **С осторожностью**

Почечная недостаточность с клиренсом креатинина более 30 мл/мин и менее 50 мл/мин; беременность, пожилой возраст.

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

##### *Беременность*

Влияние ламивудина оценивали на основании данных из Реестра применения антиретровирусных препаратов у беременных, которые были получены более чем от 11000 женщин, принимавших данный препарат во время беременности и в послеродовом периоде. Имеющиеся данные из Реестра применения антиретровирусных препаратов у беременных не указывают на повышение риска появления значимых врожденных пороков при применении ламивудина по сравнению с их фоновой частотой встречаемости. Однако адекватных и строго контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось, и безопасность применения ламивудина во время беременности не установлена. Исследования показали, что ламивудин проникает через плаценту. Ламивудин следует применять при беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Хотя результаты экспериментов на животных не всегда можно экстраполировать на человека, данные исследований на кроликах свидетельствуют о возможном риске спонтанного аборта на ранних сроках беременности. У новорожденных и детей грудного возраста, матери которых во время беременности и родов принимали препараты из группы нуклеозидных ингибиторов ОТ ВИЧ, описаны случаи незначительного транзиторного повышения концентрации лактата в плазме крови, возможно, вследствие митохондриальных нарушений. Клиническая значимость этого повышения в настоящее время не установлена. Кроме того, имеются очень редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадках и других неврологических нарушениях (например, увеличение тонуса мышц). Однако причинно-следственная связь этих нарушений с приемом нуклеозидных ингибиторов ОТ ВИЧ во время внутриутробного и послеродового периодов не установлена. Эти данные не отменяют рекомендации по проведению антиретровирусной терапии во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

##### *Период грудного вскармливания*

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациенткам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку ламивудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

#### **Способ применения и дозы**

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

Препарат Амивирен применяется внутрь вне зависимости от приема пищи.

Для обеспечения точности дозирования препарата таблетки рекомендуется проглатывать полностью без измельчения. Для тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма – раствор для приема внутрь.

Однако, в качестве альтернативы, допускается измельчение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

##### *Взрослые, подростки и дети с массой тела не менее 25 кг*

Рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки - по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг в сутки в один прием.

#### **Особые группы пациентов**

##### *Пациенты пожилого возраста*

В настоящее время данных о фармакокинетике ламивудина у этой категории пациентов недостаточно, однако, следует проявлять особое внимание к этой категории пациентов из-за

возрастного снижения выделительной функции почек и изменения показателей крови.

#### Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие снижения клиренса ламивудина. Поэтому при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата необходимо снизить, как показано в представленной ниже таблице. У детей с нарушениями функции почек рекомендуется такая же схема снижения дозы препарата в зависимости от значения клиренса креатинина, как у взрослых.

В случае если необходима доза менее 150 мг, следует принимать раствор для приема внутрь.

*Рекомендации по подбору дозы в зависимости от клиренса креатинина при нарушении функции почек у взрослых, подростков и детей с массой тела не менее 25 кг*

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первая доза	Поддерживающая доза
от 30 до 50	150 мг	150 мг 1 раз в сутки
от 15 до 30	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь
от 5 до 15	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь
<5	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь	

#### Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени снижения дозы препарата Амивирен не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается нарушением функции почек.

#### Побочное действие

Описанные ниже нежелательные реакции отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином.

Нежелательные реакции, оцененные как связанные или возможно связанные с терапией ламивудином, перечислены ниже в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определялась следующим образом: *очень часто* (>1/10), *часто* (>1/100, <1/10), *нечасто* (>1/1000, <1/100), *редко* (>1/10,000, <1/1000), *очень редко* (<1/10000). В пределах каждой категории частоты нежелательных реакций представлены в порядке убывания.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: нейтропения и анемия (иногда тяжелые), тромбоцитопения.

Очень редко: истинная эритроцитарная аплазия.

#### Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: гиперлактатемия.

Очень редко: лактоацидоз.

#### Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, бессонница.

Очень редко: периферическая нейропатия, в том числе парестезии.

#### Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: кашель, назальные симптомы.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: тошнота, рвота, боль или спазмы в животе, диарея.

Редко: панкреатит, повышение активности сывороточной амиллазы.

#### Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: транзиторное повышение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)).

Редко: гепатит.

#### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: сыпь, алопеция.

Редко: ангионевротический отек.

#### Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:

Часто: артралгия, мышечные нарушения. Редко: рабдомиолиз.

#### Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: чувство усталости, недомогание, лихорадка.

Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота встречаемости этого явления неизвестна.

Во время проведения антиретровирусной терапии может отмечаться увеличение массы тела, а также повышение концентрации глюкозы и липидов в крови.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса) на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

#### Дети

У ВИЧ-1 инфицированных пациентов детского возраста (до 17 лет), принимавших абакавир и ламивудин один или два раза в сутки, не было выявлено дополнительных проблем, связанных с безопасностью, по сравнению со взрослыми.

#### Передозировка

*Симптомы:* Имеются немногочисленные данные о последствиях острой передозировки ламивудина у человека. Летальных исходов не отмечалось, состояние всех больных нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов передозировки ламивудина выявлено не было.

*Лечение:* Рекомендуется контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится из организма с помощью диализа, возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

#### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования лекарственных взаимодействий были проведены только с участием взрослых пациентов.

Метаболическое взаимодействие ламивудина с другими препаратами маловероятно в связи с его незначительным метаболизмом, ограниченным связыванием с белками плазмы крови и практически полным выведением через почки в неизменном виде.

Одновременное применение комбинации триметоприм + сульфаметоксазол в дозе 160 мг + 800 мг (ко-тримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40%, что обусловлено наличием триметоприма; наличие сульфаметоксазола не оказывает влияния. Однако, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не оказывает влияния на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. В случае, когда одновременное применение котримоксазола является оправданным, пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Следует избегать совместного применения ламивудина с высокими дозами котримоксазола для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, и токсоплазмоза.

Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с другими одновременно применяемыми лекарственными препаратами, в особенности с теми, у которых основным механизмом выведения является активная канальцевая секреция через систему транспорта органических катионов (например, триметоприм). Другие действующие вещества (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. Аналоги нуклеозидов (например, диданозин, зидовудин) не выводятся посредством данного механизма, и их взаимодействие с ламивудином маловероятно.

При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдается умеренное (на 28%) увеличение *S*<sub>max</sub> зидовудина

в плазме крови, при этом общая экспозиция (AUC) существенно не изменяется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Препарат Амивирен не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин, в связи с его сходством с данными препаратами. Кроме того, препарат Амивирен не следует принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин.

*In vitro* ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином. Поэтому одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендовано.

Цитохром СYP3A не вовлечен в метаболизм ламивудина, поэтому взаимодействие с лекарственными препаратами, которые метаболизируются этой системой (например, с ингибиторами протеазы), маловероятно.

#### **Особые указания**

Применение препарата Амивирен в качестве монотерапии не рекомендуется.

#### *Передача ВИЧ-инфекции*

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключать этот риск полностью нельзя. Поэтому пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

#### *Оппортунистические инфекции*

У пациентов, получающих препарат Амивирен или другие антиретровирусные препараты, могут развиваться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому таким пациентам требуется коррекция дозы.

#### *Панкреатит*

У некоторых пациентов, принимавших препарат Амивирен, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение действием лекарственного препарата или является следствием основного заболевания — ВИЧ-инфекции. Лечение препаратом Амивирен необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение значений биохимических маркеров). Следует прекратить прием препарата до исключения диагноза панкреатит.

#### *Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом*

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов или в комбинации, включая ламивудин. Подобные явления отмечались главным образом у женщин.

Клинические симптомы, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, включают общую слабость, анорексию, стремительную необъяснимую потерю массы тела, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе) и органов дыхания (одышка и тахипноэ), неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз.

Лактоацидоз обычно развивается после нескольких месяцев лечения. Следует соблюдать осторожность при применении аналогов нуклеозидов для лечения любого пациента (особенно

— женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя).

#### *Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия*

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Зарегистрированы случаи развития митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подверженных воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения; главным образом эти случаи были связаны со схемами лечения, содержащими зидовудин. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипидемия). Эти нежелательные реакции часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (повышение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные нарушения транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность развития митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами.

Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

#### *Синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иногда имело атипичное течение.

#### *Заболевания печени*

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению данных лекарственных препаратов.

Результаты клинических исследований и данные пострегистрационного наблюдения указывают на то, что у некоторых пациентов с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В (HBV) при отмене ламивудина могут возникать клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита, которые могут иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. В случае отмены препарата Амивирен у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует рассмотреть возможность проведения периодического контроля функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В.

У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени во

время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов.

#### *Остеонекроз*

Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

#### *Тройная нуклеозидная терапия*

Были получены сообщения о высокой частоте случаев вирусологической неудачи и возникновении резистентности на раннем этапе при приеме ламивудина в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и абакавиром, а также с тенофовира дизопроксила фумаратом и диданозином в режиме один раз в сутки.

#### *Масса тела и обмен веществ*

Масса тела, а также концентрации липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. Были получены данные, подтверждающие в некоторых случаях влияние терапии на концентрацию липидов, в отношении увеличения массы тела такие данные отсутствуют. Следует проводить контроль концентрации липидов и глюкозы крови в соответствии с установленными рекомендациями по терапии ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Препарат Амивирен не следует применять одновременно с препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин.

Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендуется.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Специальных исследований по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не проводилось. Однако, исходя из

фармакологических свойств ламивудина такое влияние маловероятно. Тем не менее, при оценке способности пациента управлять автомобилем и движущимися механизмами следует принимать во внимание его общее состояние, а также характер нежелательных реакций ламивудина.

#### **Форма выпуска.**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 300 мг

#### **Первичная упаковка лекарственно препарата.**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60 или 100 таблеток (для стационаров) в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеющиеся.

#### **Вторичная упаковка лекарственного препарата.**

По 1, 2, 3, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку. Банки вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку - короб из гофрированного картона.

#### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

4 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Производитель**

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: 664007,

г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки:

г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

#### **Претензии потребителей направлять по адресу:**

АО "Фармасинтез", Россия, 664040, г. Иркутск,

ул. Р. Люксембург, д. 184,

тел.: (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25