ЛЕКХІМ
Група фармацевтичних компаній

ПрАТ "ТЕХНОЛОГ"

вул. Мануїльського, 8
м. Умань, Черкаської обл.
20300, Україна

Тел.: (04744) 4-03-02
(04744) 4-03-03
(04744) 4-03-09

Факс: (04744) 3-33-32

07.07.2016 № 1198/07-23

на № _____

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ – ПОВІДОМЛЕННЯ
для медичних, фармацевтичних працівників та споживачів.

Важлива інформація з безпеки

про внесення змін в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу **ЛАМІВУДИН,** розчин оральний, 10 мг/мл по 240 мл у банці, по 1 банці разом з шприцом місткістю 10 мл у пачці з картону, виробництва ПрАТ «Технолог»

ПрАТ «Технолог» повідомляє, що відповідно до оновленої інформації з безпеки оригінального (референтного) лікарського засобу, що містить у своєму складі ламівудин, були внесені зміни в інструкцію для медичного застосування у розділи:

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

Фармакокінетика.

Абсорбція. Ламівудин добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, його біодоступність при пероральному застосуванні у дорослих становить 80-85 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається в середньому через 1 годину і при застосуванні в середній терапевтичній дозі (4 мг/кг/добу у 2 прийоми з інтервалом 12 годин) становить 1-1,9 мкг/мл. Застосування ламівудину під час їди подовжує t_{max} і знижує C_{max} (до 47 %). Однак це не впливає на загальний рівень абсорбованого ламівудину (розрахованого на підставі фармакокінетичної кривої концентрація-час), тому препарат можна приймати незалежно від вживання їжі.

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

Метаболізм. Вірогідність метаболічної взаємодії ламівудину є малою з огляду на низький рівень (5-10 %) печінкового метаболізму та низький рівень зв'язування з білками плазми крові.

Виведення. Середній системний кліренс ламівудину – приблизно 0,32 л/кг на годину, виводиться він головним чином нирками (> 70 %) шляхом активної тубулярної секреції, незначною мірою (< 10 %) – шляхом печінкового метаболізму. Активний метаболіт, внутрішньоклітинний ламівудину трифосфат, має подовжений час напіввиведення з клітини (від 16 до 19 годин) порівняно з періодом напіввиведення ламівудину (5-7 годин).

Елімінація ламівудину порушується при зниженні функції нирок незалежно від того, чи є це

наслідком хвороби нирок, чи віковим явищем. У таких випадках необхідна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Імовірність несприятливої взаємодії ламівудину з іншими препаратами низька через обмежений метаболізм, незначне зв'язування з білками крові та майже повне виведення ламівудину нирками у незміненому стані.
Фармакокінетика ламівудину у дітей в цілому подібна до такої у дорослих, однак абсолютна біодоступність розчину для перорального застосування (55-65 %) була нижча та більш варіабельна у дітей віком до 12 років. Системний кліренс у дітей віком до 12 років був вищий і знижувався, досягаючи рівня, як у дорослих (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Дослідження показали, що одноразове застосування рекомендованої добової дози ламівудину, як таблеток, так і розчину для перорального застосування, має такі ж показники AUC_{0-24}, як і дворазове застосування – в середньому 7,1-13,7.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Імовірність метаболічної взаємодії низька, враховуючи обмежений метаболізм препарату і низький рівень його зв'язування з білками плазми крові, а також практично повне виведення його нирками у незміненому стані.
Ламівудин виводиться, головним чином, шляхом активної ниркової секреції. Необхідно враховувати можливість взаємодії з препаратами, головним шляхом виведення яких є активна ниркова секреція за допомогою системи транспортування органічних катіонів, наприклад з триметопримом. Інші препарати (наприклад ранітидин, циметидин) тільки частково виділяються таким шляхом, тому вони не взаємодіють з ламівудином.
Препарати, що виводяться переважно шляхом активного транспортування органічних аніонів або шляхом гломерулярної фільтрації, мають малу імовірність взаємодії з ламівудином.
Зидовудин. Спостерігається помірне збільшення максимального рівня зидовудину (28 %) при одночасному застосуванні зидовудину та ламівудину, хоча загалом концентрація суттєво не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику ламівудину (див. розділ «Фармакологічні властивості», «Фармакокінетика»).
Альфа-інтерферон. При одночасному застосуванні з альфа-інтерфероном ламівудин не вступає з ним у фармакокінетичну взаємодію. Не спостерігалося клінічно значущих побічних взаємодій при одночасному застосуванні ламівудину з імуносупресантами (наприклад циклоспорином А), хоча спеціальних досліджень не проводили.
Триметоприм. Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу в дозі 160 мг/800 мг (ко-тримоксазол) збільшує концентрацію ламівудину у плазмі крові приблизно на 40 %. Однак якщо у пацієнта немає ниркової недостатності, корекція дози ламівудину не потрібна (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Ламівудин не впливає на фармакокінетику триметоприму або сульфаметоксазолу. Результати одночасного застосування ламівудину і високих доз ко-тримоксазолу для лікування пневмоній, спричинених *Pneumocystis carinii*, а також токсоплазмозу не вивчалися.
Залцитабін. Ламівудин може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилювання залцитабіну, тому ламівудин не рекомендується застосовувати у поєднанні із залцитабіном.
Емтрицитабін. Ламівудин може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилювання емтрицитабіну, тому ламівудин не рекомендується застосовувати одночасно з емтрицитабіном.
Кладрибін. Ламівудин *in vitro* сприяє внутрішньоклітинній проліферації кладрибіну, призводячи до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну у разі сумісного клінічного застосування. Деякі клінічні повідомлення також підтверджують можливу взаємодію між ламівудином та кладрибіном. Тому сумісне застосування ламівудину з кладрибіном не рекомендовано.

Побічні реакції.
Повідомлялося про певну побічну дію під час лікування ВІЛ-інфекції із застосуванням ламівудину як самостійно, так і в поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами. У багатьох випадках залишилося нез'ясованим, чи пов'язана побічна дія із застосуванням препарату, чи вона є наслідком самого захворювання.
З боку крові та лімфатичної системи: анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, істинна еритроцитарна аплазія.
З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк.
З боку обміну речовин і харчування: гіперлактатемія, лактоацидоз, перерозподіл/ акумуляція жирових

відкладень на тілі (див. розділ «Особливості застосування»). Частота цього виникнення залежить від багатьох факторів, включаючи конкретну антиретровірусну комбінацію препаратів.
З боку нервової системи: головний біль, безсоння, парестезії. Описано випадки периферичної нейропатії.
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель, симптоми застуди.
З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, біль у верхній половині живота, діарея, панкреатит, підвищення рівня амілази сироватки крові.
З боку печінки та жовчовивідних шляхів: минуще підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ). Загострення гепатиту, що первинно діагностоване за підвищенням рівня АЛТ і виникало впродовж лікування, а також після відміни ламівудину. У більшості випадків показники з часом знижуються, дуже рідко спостерігався летальний наслідок.
З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, алопеція.
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: артралгія, підвищення рівня КФК, м'язові розлади, включаючи міалгії, судоми, рабдоміоліз.
Інші: втомлюваність, погане самопочуття, гарячка.
При застосуванні нуклеозидних аналогів повідомлялося про випадки лактоацидозу, інколи летальні, асоційовані з тяжкою гепатомегалією та печінковим стеатозом (див. розділ «Особливості застосування»).
Комбінована антиретровірусна терапія асоційована з метаболічними порушеннями, такими як гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія та гіперлактатемія (див. розділ «Особливості застосування»).
У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії можуть виникати запальні реакції на безсимптомні та залишкові опортуністичні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).
Повідомлялося про випадки остеонекрозу, головним чином у пацієнтів з підтвердженими ризик-факторами, запущеною ВІЛ-хворобою або у разі довготривалої антиретровірусної
Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Дані клінічних досліджень з цього питання відсутні, фармакологія ламівудину не дає підстав очікувати будь-якого негативного впливу. Проте під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів ламівудину.

Просимо Вас враховувати вищевказану інформацію при призначенні та застосуванні лікарського засобу **ЛАМІВУДИН,** розчин оральний, 10 мг/мл по 240 мл у банці, по 1 банці разом з шприцом місткістю 10 мл у пачці з картону, виробництва ПрАТ «Технолог».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції
Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату.
Просимо Вас повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції:

- тел. (047 44) 403 09; тел/факс (047 44) 403 02;
- моб. тел. (050 44)876 51 (в режимі on-line, 24 години на добу);
- електронна пошта - **zbut@technolog.ua**
- поштова адреса - 20300, вул. Мануїльського, 8, м. Умань Черкаської обл., Україна;

Генеральний директор Ренський С.О.

Вик.: Уповноважена особа з фармаконагляду Нехай І.Г.
04744 403 09
Моб. +380 50 448 76 51