НД РБ
25916-2023

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «22» 06 2023 г. № 914
РЛС № ... от «29» 05 2023 г.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дуовир, 150 мг/ 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ламивудин/зидовудин
Каждая таблетка содержит 150 мг ламивудина, 300 мг зидовудина.
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с надписью «DVR» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение должен проводить врач, который имеет опыт терапии ВИЧ-инфекции.
Дуовир можно принимать независимо от приема пищи.
Для обеспечения точности дозирования таблетки необходимо проглатывать целиком. Для тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, рекомендуется крошение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

- Взрослые и подростки с массой тела не менее 30 кг: рекомендуемая доза препарата Дуовир - по 1 таблетке 2 раза в сутки.
- Дети с массой тела от 21 до 30 кг: рекомендуемая доза препарата Дуовир - ½ таблетки утром и 1 таблетка вечером.
- Дети с массой тела от 14 до 21 кг: рекомендуемая доза препарата Дуовир - по ½ таблетки 2 раза в сутки.

Дозирование у детей с массой тела 14-30 кг основывается прежде всего на фармакокинетическом моделировании и подтверждается данными клинических испытаний раздельного применения ламивудина и зидовудина. Возможна фармакокинетическая передозировка зидовудина, поэтому необходимо обеспечить тщательный контроль безопасности у таких пациентов. Если у пациентов с массой тела 21-30 кг наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, то допускается альтернативная схема дозирования по ½ таблетки 3 раза в сутки для повышения переносимости.
Таблетки Дуовира не показаны детям с массой тела менее 14 кг из-за отсутствия возможности корректировки дозы для детей с такой массой тела. Для таких пациентов ламивудин и зидовудин назначаются в виде отдельных препаратов согласно описанным рекомендациям по дозированию для данных препаратов. Для данной категории пациентов, а также для пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, существует возможность применения ламивудина и зидовудина в виде раствора для приема внутрь.
В тех случаях, когда необходимо снизить дозу Дуовира, уменьшить дозу или отменить один из его компонентов (ламивудин или зидовудин), можно применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина в лекарственных формах таблетки/капсулы и раствор для приема внутрь.
Особые группы пациентов
Пациенты с нарушением функции почек

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

У пациентов с нарушением функции почек концентрации ламивудина и зидовудина в плазме повышены вследствие снижения клиренса. Поскольку пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, рекомендуется назначать им отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Врачам следует руководствоваться инструкциями по медицинскому применению данных препаратов.

Пациенты с нарушением функции печени

Согласно ограниченным данным у пациентов с циррозом печени, возможна аккумуляция зидовудина у пациентов с нарушением функции печени из-за сниженной глюкуронизации. Данные, полученные у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени, показывают, что дисфункция печени не оказывает значительного влияния на фармакокинетику ламивудина. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени при необходимости коррекции дозы рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Врачам следует руководствоваться инструкциями по медицинскому применению данных препаратов.

Коррекция дозы у пациентов с гематологическими нежелательными реакциями

При содержании гемоглобина менее 9 г/л или 5,59 ммоль/л или при числе нейтрофилов менее $1{,}0 \times 10^9$/л может потребоваться коррекция дозы зидовудина (см. разделы 4.3 и 4.4). Если при применении препарата Дуовир невозможно индивидуально подобрать дозы ламивудина и зидовудина, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Врачам следует руководствоваться инструкциями по медицинскому применению данных препаратов.

Пациенты пожилого возраста

Специфических данных по применению Дуовира у лиц пожилого возраста нет. Однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, например, нарушение функции почек и изменения гематологических показателей.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к ламивудину, зидовудину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Зидовудин противопоказан пациентам с аномально низким уровнем нейтрофилов ($< 0{,}75 \times 10^9$/л) или аномально низким уровнем гемоглобина (<7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л). Дуовир также противопоказан данным пациентам (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Хотя было доказано, что эффективная вирусная супрессия с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи половым путем, нельзя исключать остаточный риск. Необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности.

В данный раздел включены особые указания и меры предосторожности, которые необходимо соблюдать при приеме ламивудина и зидовудина. Дополнительные указания и меры предосторожности, касающиеся комбинации Дуовира, отсутствуют.

При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина (см. раздел 4.2). Врачам следует руководствоваться информацией по применению этих препаратов.

Не следует совмещать применение ставудина и зидовудина (см. раздел 4.5).

Оппортунистические инфекции

Несмотря на прием препарата Дуовир или любого другого антиретровирусного препарата, у пациентов могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Гематологические нарушения

НДРБ
2591Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Возможно развитие анемии, нейтропении и лейкопении (последняя обычно является вторичной по отношению к нейтропении) у пациентов, получающих зидовудин. Эти явления чаще наблюдаются при назначении высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сут) у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции при сниженном костномозговом резерве до начала лечения. Поэтому у пациентов, получающих Дуовир необходимо проводить тщательный контроль гематологических показателей (см. раздел 4.3). Указанные гематологические изменения обычно появляются не раньше, чем через 4-6 недель от начала терапии. У пациентов с поздней стадией клинически выраженной ВИЧ-инфекции анализы крови рекомендуется контролировать не реже одного раза в 2 недели в течение первых трех месяцев терапии, а затем - не реже одного раза в месяц.

У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции нежелательные реакции со стороны кроветворной системы отмечаются редко. Анализы крови можно делать реже, ориентируясь на общее состояние пациентов, например один раз в 1-3 месяца. Может потребоваться специальный подбор дозы зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения Дуовиром, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например при уровне гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов менее $1,0x10^9$/л (см. раздел 4.2). Поскольку индивидуально подобрать дозу Дуовира невозможно, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Врачам следует руководствоваться информацией по применению этих препаратов.

Панкреатит

У пациентов, принимавших ламивудин и зидовудин, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или основным заболеванием - ВИЧ-инфекцией. Лечение препаратом Дуовир необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита.

Лактатацидоз

При применении зидовудина были зарегистрированы случаи развития лактатацидоза, обычно с гепатомегалией и стеатозом печени. Ранние симптомы (симптоматическая гиперлактатемия) включают незначительные симптомы со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота и боли в животе), неспецифический дискомфорт, потерю аппетита, снижение массы тела, респираторные симптомы (учащенное и/или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (в том числе моторная слабость).

Для лактатацидоза характерна высокая летальность; он может быть связан с панкреатитом, печеночной или почечной недостаточностью.

Развитие лактатацидоза отмечалось, как правило, после нескольких месяцев терапии.

Применение зидовудина следует прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактатацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или при быстром повышении уровня трансаминаз.

Следует соблюдать осторожность при применении зидовудина у любых пациентов (особенно у страдающих ожирением женщин) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска болезни печени и стеатоза печени (включая отдельные лекарственные препараты и алкоголь). В отдельную группу риска могут входить пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С, получающие лечение альфа-интерфероном и рибавирином.

Пациенты, подверженные высокому риску, должны находиться под тщательным наблюдением.

Митохондриальная токсичность

Данные исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что нуклеозиды и аналоги нуклеотидов вызывают повреждения митохондрий различной степени выраженности, что наиболее выражено у ставудина, диданозина и зидовудина. Поступали сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергшихся

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

воздействию аналогов нуклеозидов *in utero* и/или в постнатальный период, в основном они касались лечения схемами, содержащими зидовудин. Основными отмечавшимися нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Данные нежелательные явления часто являются преходящими. Отмечались отдельные поздние неврологические нарушения (гипертония, судороги, аномальное поведение). В настоящее время неизвестно, являются ли эти неврологические нарушения преходящими или необратимыми. Любой ребенок, подвергшийся воздействию нуклеозидов или аналогов нуклеотидов *in utero* (в том числе и ВИЧ-отрицательные дети), должен находиться под тщательным клинико-лабораторным контролем; в случае возникновения соответствующих признаков и симптомов необходимо провести полное обследование на наличие возможной митохондриальной дисфункции. Эти данные не влияют на действующие рекомендации по применению антиретровирусных препаратов у беременных женщин с целью предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Липодистрофия

Лечение зидовудином ассоциировано с потерей подкожного жира, которая связана с митохондриальной токсичностью. Частота и тяжесть липодистрофии связаны с кумулятивной экспозицией. Эта потеря жира, которая наиболее явно выражена на лице, конечностях и ягодицах, может не оказаться обратимой при переходе на режим лечения без зидовудина. Следует регулярно проводить клинический осмотр пациентов на наличие симптомов липодистрофии во время терапии зидовудином и комбинированными лекарственными препаратами, содержащими зидовудин. Пациентов следует перевести на альтернативную терапию при подозрении на развитие липодистрофии.

Масса и метаболические параметры

Антиретровирусная терапия может сопровождаться повышением массы тела и уровней липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут частично быть связаны с контролем болезней и образом жизни. Для липидов в некоторых случаях имеются доказательства влияния лечения, в то время как нет убедительных доказательств связи между каким-либо видом лечения и набором массы тела. Следует рассмотреть вопрос, связанный с необходимостью контроля концентрации липидов в сыворотке натощак и концентрации глюкозы в крови. Лечение липидных нарушений следует проводить в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Синдром иммунной реактивации

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) возможно обострение воспалительного процесса на фоне асимптоматической или резидуальной оппортунистической инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно такие реакции наблюдались в первые недели или месяцы начала КАРТ. Наиболее значимыми примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или фокальная микобактериальная инфекция и пневмоцистная пневмония (*Pneumocystis jirovecii*). Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и при необходимости начинать лечение. Поступали также сообщения об аутоиммунных нарушениях (например, о случаях болезни Грейвса и аутоиммунном гепатите) на фоне иммунной реактивации; однако время их начала является более вариабельным и может иметь место через много месяцев после начала лечения.

Заболевания печени

Если ламивудин используется для лечения одновременно ВИЧ инфекции и гепатита В, дополнительная информация о применении ламивудина при лечении гепатита В доступна в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зеффикс.

Безопасность и эффективность зидовудина у пациентов с серьезными заболеваниями печени не изучена.

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие КАРТ, подвержены повышенному риску развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных явлений со стороны печени. При одновременном назначении антивирусных препаратов для лечения гепатита В или С смотрите также инструкции по их применению.

При отмене Дуовира у пациентов с гепатитом В, необходимо в течение 4 месяцев проводить периодический мониторинг функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В, поскольку в результате отмены ламивудина возможно серьезное обострение гепатита.

У пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, при проведении КАРТ частота случаев нарушения функции печени возрастает. Такие пациенты должны наблюдаться с соблюдением требований стандартной медицинской практики. При наличии признаков ухудшения заболевания печени следует рассмотреть возможность приостановки или прекращения лечения данных пациентов.

Сопутствующий вирусный гепатит С

Не рекомендуется одновременное применение рибавирина и зидовудина из-за увеличенного риска анемии (см. раздел 4.5).

Остеонекроз

Несмотря на то, что в настоящее время этиология остеонекроза рассматривается как многофакторная (включая применение кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, повышенный индекс массы тела), случаи остеонекроза отмечаются в большей степени у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и/или у пациентов, находящихся на длительной КАРТ. В случае если пациентов беспокоят боли и дискомфорт в суставах, тугоподвижность суставов или затруднение при движении, рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Дуовир не следует применять совместно с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, а также с лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин.

Не рекомендуется применять комбинацию ламивудина с кладрибином (см. раздел 4.5).

Назначение пациентам с умеренной почечной недостаточностью

У пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин, получающих Дуовир, возможно повышение экспозиции ламивудина (AUC) в 1,6-3,3 раза выше, по сравнению с пациентами с клиренсом креатинина ≥50 мл/мин. Нет данных по безопасности, полученных из рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих комбинацию ламивудин/зидовудин с отдельными компонентами у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин, которые получали скорректированную дозу ламивудина. В регистрационных испытаниях оригинального ламивудина в комбинации с зидовудином более высокие дозы ламивудина были связаны с более высокими показателями гематологической токсичности (нейтропения и анемия), хотя прекращение приема из-за нейтропении или анемии происходило у <1% пациентов. Могут возникать другие нежелательные явления, связанные с приемом ламивудина (например, желудочно-кишечные нарушения и нарушения со стороны печени).

Пациенты с устойчивым клиренсом креатинина 30-49 мл/мин, получающие Дуовир, должны находиться под наблюдением на предмет нежелательных явлений, связанных с приемом ламивудина, особенно гематологической токсичности. При развитии новой или обострении существующей нейтропении или анемии показана коррекция дозы ламивудина в соответствии с инструкциями по применению ламивудина, чего нельзя достичь с помощью препарата Дуовир. Следует прекратить прием препарата Дуовир и использовать отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

НД РБ
2591Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Поскольку Дуовир содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из его компонентов. Клинические исследования показали отсутствие клинически значимого взаимодействия между ламивудином и зидовудином.

Зидовудин, главным образом, метаболизируется УГТ-ферментами; совместное применение инициаторов или ингибиторов УГТ-ферментов может изменять действие зидовудина. Ламивудин выводится почками. Активная канальцевая секреция ламивудина в мочу осуществляется через систему транспорта органических катионов, совместное применение ламивудина и ингибиторов данной системы или нефротоксических препаратов может усилить воздействие ламивудина.

Ламивудин и зидовудин незначительно метаболизируются ферментами цитохрома P_{450} (такими, как CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), а также не ингибируют и не активируют данную систему ферментов. Таким образом, существует незначительная вероятность взаимодействия с ингибиторами антиретровирусной протеазы, ненуклеозидами и другими препаратами, которые метаболизируются в основном ферментами цитохрома P_{450}.

Изучение лекарственного взаимодействия проводилось только на взрослых. Указанный перечень не следует считать полным, но характерным для изученных классов.

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Взаимодействие Геометрическое среднее изменение (%) (Возможный механизм)**	**Рекомендация по совместному применению**
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Диданозин/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Не требуется коррекция дозы.
Диданозин/Зидовудин	Взаимодействие не изучалось.	
Ставудин/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Сочетание не рекомендуется.
Ставудин/Зидовудин	Антагонизм *in vitro* активности против ВИЧ между ставудином и зидовудином может привести к снижению эффективности обоих препаратов.	
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ СРЕДСТВА		
Атоваквон/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Так как доступны только ограниченные данные, клиническое значение неизвестно.
Атоваквон/Зидовудин (750 мг 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи/200 мг 3 раза в сутки)	AUC Зидовудина ↑33% AUC Атоваквон ↔	
Кларитромицин/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Между приемом Дуовира и приемом кларитромицина следует соблюдать интервал не менее 2 часов.
Кларитромицин/Зидовудин (500 мг 2 раза в сутки /100 мг каждые 4 часа)	AUC Зидовудина ↓12%	
Триметоприм/сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160 мг/800 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней/300 мг разовая доза)	Ламивудин: AUC ↑40% Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (ингибирование белка-транспортера органических анионов)	Не требуется коррекция дозы Дуовира, если пациент не страдает почечной недостаточностью (см раздел 4.2). Если требуется

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Триметоприм сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Зидовудин	Взаимодействие не изучалось.	сопутствующий прием с ко-тримоксазолом, необходимо вести клинический мониторинг пациентов. Не изучалось применение высоких доз триметоприма/ сульфаметоксазола при лечении пневмонии *Pneumocystis jirovecii* (PCP) и токсоплазмоза, и их следует избегать.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Флуконазол/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Так как доступны только ограниченные данные, клиническое значение неизвестно. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина (см. раздел 4.8).
Флуконазол/Зидовудин (400 мг 1 раз в сутки /200 мг 3 раза в сутки)	AUC Зидовудина ↑74% (ингибирование УДФ-глюкуронилтрансферазы)	
СРЕДСТВА, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ МИКОБАКТЕРИЙ		
Рифампицин/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Недостаточно данных, чтобы рекомендовать коррекцию дозы.
Рифампицин/Зидовудин (600 мг 1 раз в сутки /200 мг 3 раза в сутки)	AUC Зидовудина ↓48% (индукция УДФ-глюкуронилтрансферазы)	
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Фенобарбитал/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Недостаточно данных, чтобы рекомендовать коррекцию дозы.
Фенобарбитал/Зидовудин	Взаимодействие не изучалось. Потенциально может слегка понижать плазменную концентрацию зидовудина посредством индукции УДФ-глюкуронилтрансферазы.	
Фенитоин/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Необходимо отслеживать концентрацию фенитоина.
Фенитоин/Зидовудин	AUC Фенитоина ↑↓	
Вальпроевая кислота/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Так как доступны только ограниченные данные, клиническое значение неизвестно. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина (см. раздел 4.8).
Вальпроевая кислота/Зидовудин (250 мг или 500 мг 3 раза в сутки /100 мг 3 раза в сутки)	AUC Зидовудина ↑80% (ингибирование УДФ-глюкуронилтрансферазы)	
АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА (АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ГИСТАМИНА H1)		
Ранитидин/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимое взаимодействие является маловероятным. Ранитидин выводится только частично	Не требуется коррекция дозы.

НД РБ
2591Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	почечной транспортной системой органических катионов.	
Ранитидин/Зидовудин	Взаимодействие не изучалось.	
Циметидин/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимое взаимодействие является маловероятным. Циметидин выводится только частично почечной транспортной системой органических катионов.	Не требуется коррекция дозы.
Циметидин/Зидовудин	Взаимодействие не изучалось.	
ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Кладрибин/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось. Ламивудин in vitro ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску утраты эффективности кладрибина в случае комбинации в клинических условиях. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином	Поэтому одновременное применение ламивудина с кладрибином не рекомендуется (см. раздел 4.4).
ОПИОИДЫ		
Метадон/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Так как доступны только ограниченные данные, клиническое значение неизвестно. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина (см. раздел 4.8). Большинству пациентов корректировка дозы метадона не требуется, изредка может потребоваться повторный подбор дозы метадона.
Метадон/Зидовудин (30-90 мг 1 раз в сутки /200 мг каждые 4 часа)	AUC Зидовудина ↑43% AUC Метадона ↔	
УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Пробенецид/Ламивудин	Взаимодействие не изучалось.	Так как доступны только ограниченные данные, клиническое значение неизвестно Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина (см. раздел 4.8).
Пробенецид /Зидовудин (500 мг 4 раза в сутки/2мг/кг 3 раза в сутки)	AUC Зидовудина ↑106% (ингибирование УДФ-глюкуронилтрансферазы)	

НД РБ
2591Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

РАЗНОЕ		
Раствор сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г)/Ламивудин	Однократная доза перорального раствора Ламивудина 300 мг Ламивудин: AUC ↓14%; 32%; 36% C_{max} ↓28%; 52%, 55%.	По возможности избегайте длительного одновременного приема Дуовира с лекарственными препаратами, содержащими сорбитол или другие полиспирты осмотического действия или моносахаридные спирты (например, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол). Следует рассмотреть возможность более частого мониторинга вирусной нагрузки ВИЧ-1 в том случае, когда нельзя избежать длительного одновременного применения.

Сокращения: ↑ = увеличение; ↓ = уменьшение; ↔ = значительные изменения отсутствуют; AUC = площадь под кривой «концентрация-время»; C_{max}, = максимальная наблюдаемая концентрация, CL/F = кажущийся клиренс при пероральном приеме препарата.

Отмечались случаи ухудшения анемии вследствие применения рибавирина, когда зидовудин входил в схему терапии ВИЧ, хотя механизм возникновения этого явления еще точно не известен. Сопутствующее применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется в связи с повышенным риском развития анемии (см. раздел 4.4).
Следует рассмотреть варианты замены зидовудина в комбинационной схеме АРВТ, если используется существующая схема. Это особенно важно для пациентов с наличием известной индуцированной зидовудином анемии в анамнезе.
Сопутствующая терапия, особенно острая терапия, потенциально нефротоксическими или миелосупрессивными лекарственными препаратами (например, системный пентамидин, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин) также может увеличивать риск нежелательных реакций на зидовудин. При необходимости сопутствующей терапии Дуовиром и любым из этих лекарственных препаратов следует с особым вниманием контролировать функцию почек и гематологические параметры пациента и при необходимости сокращать дозу одного или более препаратов. Ограниченные данные из клинических исследований не указывают на значительное повышение риска нежелательных реакций на зидовудин при использовании профилактических доз котримоксазола (см. приведенную выше информацию по взаимодействию, относящуюся к ламивудину и ко-тримоксазолу), пентамидина в форме аэрозоля, пириметамина и ацикловира.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Как правило, при принятии решения о применении антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, соответственно, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции плоду, принимают во внимание данные, полученные у животных, а также опыт применения у беременных женщин. Показано, что лечение зидовудином беременных женщин и последующее введение этого препарата

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

новорожденным снижает частоту передачи ВИЧ от матери к плоду. Большое количество данных, полученных у беременных женщин, получающих ламивудин или зидовудин (более 3000 исходов беременности при назначении каждого с первого триместра беременности, из которых в более 2000 исходах пациенты получали и ламивудин, и зидовудин), указывает на отсутствие мальформативной токсичности. Согласно большому количеству приведенных данных, риск мальформативной токсичности не характерен для человека.

Действующие вещества Дуовира могут ингибировать репликацию клеточной ДНК, а также в одном исследовании на животных получены данные о зидовудине как трансплацентарном канцерогене. Клиническое значение данного явления не изучено.

Для пациенток с ко-инфекцией гепатита, получающих ламивудин и впоследствии забеременевших, следует учитывать возможность рецидива гепатита при прекращении приема ламивудина.

Митохондриальная дисфункция: нуклеозидные и нуклеотидные аналоги, как было продемонстрировано в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, способны вызывать митохондриальные повреждения различной степени. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в утробе матери и/или постнатальном периоде (см. раздел 4.4).

Кормление грудью

После приема внутрь ламивудин и зидовудин выделяются с грудным молоком; при этом их концентрация в грудном молоке практически не отличается от таковой в сыворотке.

На основании данных исследования более 200 пар матерей/детей, получавших лечение ВИЧ, концентрация ламивудина в сыворотке крови у младенцев, находившихся на грудном вскармливании матерями, получавшими лечение ВИЧ, очень низкая (<4 % концентрации в сыворотке крови матери) и постепенно снижается до неопределяемых уровней, когда младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, достигают возраста 24 недель. Нет данных о безопасности ламивудина при применении его у младенцев младше трех месяцев.

При приеме зидовудина в дозе 200 мг его концентрация в грудном молоке идентична таковой в сыворотке плазмы.

ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуется исключить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ младенцу.

Фертильность

Ни зидовудин, ни ламивудин не влияют на детородную функцию в исследованиях на самцах и самках крыс. Отсутствуют данные об их влиянии на детородную функцию у женщин.

У мужчин прием зидовудина не влияет на состав спермы, морфологию и подвижность сперматозоидов.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по изучению влияния на способность управлять автомобилем и использования механизмов не проводилось.

4.8 Нежелательные реакции

Лечение ВИЧ-инфекции ламивудином и зидовудином в виде монотерапии или в виде комбинации этих препаратов может вызывать развитие нежелательных реакций. В отношении многих из них неизвестно, обусловлены ли они ламивудином, зидовудином, широким спектром иных препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются следствием основного заболевания.

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В состав препарата Дуовир входят ламивудин и зидовудин, поэтому он может вызывать нежелательные реакции различной степени тяжести, характерные для каждого из этих ингредиентов. В настоящее время нет данных о том, что комбинация ламивудина и зидовудина обладает аддитивной токсичностью.

При приеме зидовудина описаны случаи лактатацидоза, в том числе с летальным исходом, которые обычно сопровождались выраженной гепатомегалией и жировой дистрофией печени (см. раздел 4.4).

Лечение зидовудином связано с потерей подкожного жира, наиболее явно выраженной на лице, конечностях и ягодицах. Следует регулярно проводить клинический осмотр и опрос пациентов, получающих Дуовир, по поводу симптомов липодистрофии. При выявлении симптомов липодистрофии следует прекратить лечение Дуовиром (см. раздел 4.4).

Антиретровирусная терапия может сопровождаться повышением массы тела и уровней липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) возможно обострение воспалительного процесса, обусловленного бессимптомной или вялотекущей оппортунистической инфекцией. Аутоиммунные нарушения (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) отмечались в условиях иммунной реактивации; однако отмечаемое время начала вариабельно, и эти нарушения могут возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел 4.4).

Сообщалось о случаях остеонекроза у пациентов с такими факторами риска, как поздние стадии ВИЧ-инфекции или длительная КАРТ. Частота встречаемости неизвестна (см. раздел 4.4).

Нежелательные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, < 1/10), нечасто (≥1/1000, < 1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000). Нежелательные реакции, перечисленные по системам органов, указаны в порядке убывания их тяжести.

Ламивудин

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – нейтропения и анемия (иногда тяжелые), тромбоцитопения; очень редко – истинная эритроцитарная аплазия.

Нарушения метаболизма и питания: очень редко – лактатацидоз.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница; очень редко – периферическая нейропатия (или парестезия).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель, назальные симптомы.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, рвота, боль в животе или колики, диарея; редко – панкреатит, повышение уровня амилазы сыворотки.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ); редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; алопеция; редко – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – артралгия, мышечные нарушения; редко – рабдомиолиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – чувство усталости, недомогание; лихорадка.

Зидовудин

Нежелательные реакции, возникающие при лечении Дуовиром, одинаковы у подростков и взрослых. К наиболее серьезным нежелательным реакциям относятся анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения и лейкопения. Указанные реакции развиваются чаще при применении высоких доз (1200 - 1500 мг в сутки) и у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (в особенности при низком резерве костного мозга по

НЦ РБ
2591Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

состоянию на начало лечения) и у пациентов с количеством клеток CD4 менее 100/мм^3 (см. раздел 4.4).

Нейтропения также отмечалась чаще у пациентов с пониженным уровнем нейтрофилов, гемоглобина и витамина B_{12} по состоянию на момент начала терапии зидовудином.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия, нейтропения и лейкопения; нечасто – тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга); редко – истинная эритроцитарная аплазия; очень редко – апластическая анемия.

Нарушения метаболизма и питания: редко – лактатацидоз при отсутствии гипоксемии, анорексия.

Нарушения психики: редко – тревога и депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; редко – бессонница, парестезии, сонливость, снижение умственной активности, судороги.

Нарушения со стороны сердца: редко – кардиомиопатия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка; редко – кашель.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота; часто – рвота, боль в животе и диарея; нечасто – метеоризм; редко – пигментация слизистой оболочки полости рта, извращение вкуса, диспепсия, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение уровня печеночных ферментов и билирубина; редко – поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь и зуд; редко – пигментация ногтей и кожи, крапивница и потливость.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – миалгия; нечасто – миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – учащенное мочеиспускание.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: редко – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – общее недомогание; нечасто – лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения; редко – озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром.

Имеющиеся данные как плацебо-контролируемых, так и открытых исследований показывают, что частота тошноты и других, часто регистрируемых клинических нежелательных явлений, последовательно снижается в течение первых нескольких недель терапии зидовудином.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь
220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.
Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
https://www.rceth.by

4.9 Передозировка

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Имеются немногочисленные данные о последствиях передозировки Дуовиром. Каких-либо специфических симптомов или признаков при острой передозировке зидовудином или ламивудином за исключением перечисленных нежелательных явлений описано не было. Ни один из этих случаев не закончился летальным исходом, и состояние всех пациентов нормализовалось.

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента для своевременного выявления признаков интоксикации (см. раздел 4.8) и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится с помощью диализа, при передозировке можно применять непрерывный гемодиализ, однако соответствующего клинического опыта пока нет. По-видимому, гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны при выведении из организма зидовудина, но ускоряют элиминацию его метаболита (глюкуронида). Более подробные данные содержатся в инструкциях по медицинскому применению ламивудина и зидовудина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения. Комбинации противовирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции.

Код АТХ: J05AR01.

Механизм действия

Ламивудин и зидовудин являются нуклеозидными производными, обладающими активностью против ВИЧ. Кроме того, ламивудин обладает активностью против вируса гепатита В. Оба препарата последовательно метаболизируются внутриклеточно до активных молекул ламивудин-5'-трифосфата (ТФ) и зидовудин-5'-ТФ, соответственно. Основной механизм действия заключается в обрыве цепи вирусной обратной транскриптазы. Ламивудин-ТФ и зидовудин-ТФ являются селективными ингибиторами ВИЧ-1- и ВИЧ-2-репликации *in vitro*; ламивудин также активен в отношении зидовудин-резистентных клинических изолятов ВИЧ. Ламивудин в комбинации с зидовудином обладает синергической активностью против ВИЧ в отношении клинических изолятов в клеточной культуре.

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией М184V рядом с активным центром обратной транскриптазы. Этот штамм выделяется как *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные режимы терапии, включающие ламивудин. Штаммы вирусов с М184V мутацией демонстрируют значительное снижение чувствительности к ламивудину и показывают меньшую репликативную активность *in vitro*. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что зидовудин-резистентные изоляты вирусов могут развить чувствительность к зидовудину, если они приобретут резистентность к ламивудину. Клиническое значение этого явления не установлено.

Результаты испытаний *in vitro* позволяют предположить, что продолжение применения ламивудина в антиретровирусной схеме лечения вне зависимости от появления мутации М184V, может обладать остаточной антиретровирусной активностью (как при сниженной репликативной активности вируса). Клиническое значение этого явления неясно. Действительно, доступные клинические данные очень ограничены и не позволяют сделать какое-либо объективное заключение. В любом случае, применение чувствительных нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) всегда должно быть предпочтительней продолжению терапии ламивудином. Таким образом, продолжение терапии ламивудином в зависимости от риска появления М184V мутации должно быть назначено только в тех случаях, когда невозможно применение ни одного из активных НИОТ.

Перекрестная чувствительность, обусловленная М184V мутацией в обратной транскриптазе ВИЧ, ограничивает применение всех препаратов класса НИОТ. Зидовудин

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

и ставудин сохраняют антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных штаммов ВИЧ-1. Абакавир проявляет антиретровирусные свойства в отношении ламивудин-резистентных ВИЧ-1, резистентность которых обусловлена только M184V мутацией. M184V мутантные штаммы проявляют сниженную в 4 раза чувствительность к диданозину; клиническое значение этого явления пока неясно. Оценка чувствительности *in vitro* не была стандартизирована и результаты могут отличаться в зависимости от методики.

In vitro ламивудин демонстрирует низкую цитотоксичность по отношению к периферическим лимфоцитам, по отношению к изученным лимфоцитарным и моноцитарно-макрофагальным колониям и к ряду клеток-предшественников красного костного мозга. Резистентность к аналогам тимидина (в том числе и к зидовудину) хорошо описана и соотносится с последовательным накоплением до 6 специфических мутаций обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 41, 67, 70, 210, 215 и 219. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина посредством комбинации мутаций в кодонах 41 и 215 или накоплением, по крайней мере, четырех или шести мутаций. Эти мутации на фоне применения аналогов тимидина сами по себе не являются причиной высокой перекрестной резистентности к другим нуклеозидам, что позволяет впоследствии применять другие одобренные НИОТ.

Различают два типа развития мутаций, ведущих к мультирезистентности, первый тип - мутации вирусной обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 62, 75, 77,116 и 151, второй тип - T69S мутации со вставкой в положение 6-й пары азотистых оснований, соответствующих этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину и другим одобренным НИОТ. Любой из этих типов мутаций, приводящих к развитию мультирезистентности, существенно ограничивает возможности лечения.

Клинический опыт применения

В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению ВИЧ-1 нагрузки и увеличению содержания CD4 клеток. Клинические данные свидетельствуют о том, что применение комбинации ламивудина и зидовудина приводит к существенному снижению риска прогрессирования заболевания и смертности.

Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином широко используется совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или других классов (ингибиторы протеазы ВИЧ [ИП], ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [ННИОТ]).

Комбинированные режимы антиретровирусной терапии, включающие ламивудин, эффективны в лечении пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, и пациентов, у которых выделены штаммы ВИЧ с M184V мутацией.

Клинические данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия ламивудином и зидовудином задерживает появление зидовудин-резистентных штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии. Пациенты, получающие ламивудин и зидовудин совместно или без дополнительной антиретровирусной терапии и у которых мутантный вирус M184V уже присутствует, также демонстрируют замедление прогрессирования мутаций, которые обуславливают устойчивость к зидовудину и ставудину (мутации аналогов тимидина; МАТ).

Продолжается исследование взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ к ламивудину и зидовудину *in vitro* и клиническим ответом на терапию ламивудином/зидовудином.

Терапия ламивудином в дозе 100 мг 1 раз в сутки также была эффективна у взрослых с хронической инфекцией ВИЧ (для получения подробной информации, см. в инструкции по медицинскому применению на Зеффикс). Однако для лечения ВИЧ инфекции только назначение ламивудина в суточной дозе 300 мг (в комбинации с другими антиретровирусными препаратами) было эффективным.

НЦ РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Исследование применения ламивудина у пациентов с ВИЧ и гепатитом В отдельно не проводилось.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ламивудин и зидовудин хорошо всасываются из кишечника. У взрослых после приема внутрь биодоступность ламивудина составляет 80-85%, а зидовудина - 60-70%.

В биоэквивалентном исследовании сравнивали комбинированный препарат ламивудин + зидовудин и таблеток ламивудина 150 мг и зидовудина 300 мг при совместном приеме. При этом исследовалось также влияние пищи на скорость и степень всасывания. Было показано, что комбинированный препарат эквивалентен приему натощак 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина в виде отдельных таблеток.

После приема разовой дозы препарата среднее значение C_{max} ламивудина и зидовудина составляли 1,6 мкг/мл (32%) и 2,0 мкг/мл (40%), соответственно, а соответствующие значения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») - 6,1 мкг ч/мл (20%) и 2,4 мкг ч/мл (29%). Средние значения t_{max} для ламивудина и зидовудина составляли 0,75 (0,50-2,00) ч и 0,50 (0,25-2,00) ч, соответственно. Степень всасывания ламивудина и зидовудина (основываясь на значении AUC_{∞}) и период полувыведения после приема с пищей были сходными с показателями после приема натощак, хотя скорость всасывания несколько замедлялась. На основании этих данных возможно применение препарата одновременно с приемом пищи или без него.

Прием измельченных таблеток вместе с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не влияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на клиническое действие. Этот вывод сделан на основе физико-химических и фармакокинетических характеристик действующих веществ при условии, что пациент немедленно принимает 100 % измельченной таблетки.

Распределение

При внутривенном введении ламивудина и зидовудина средний кажущийся объем распределения составляет 1,3 и 1,6 л/кг, соответственно. Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и демонстрирует ограниченное связывание с альбумином плазмы крови (менее 36% сывороточного альбумина *in vitro*). Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34-38%. Таким образом, взаимодействие Дуовира с другими лекарственными препаратами посредством замещения белковых связей маловероятно.

Установлено, что ламивудин и зидовудин проникают в центральную нервную систему (ЦНС) и спинномозговую жидкость. Через 2-4 ч после перорального приема отношение между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляют в среднем 0,12 и 0,5, соответственно. Фактическая степень проникновения ламивудина в ЦНС и ее взаимосвязь с клинической эффективностью неизвестна.

Биотрансформация

Метаболизируется лишь незначительная часть ламивудина. Ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде. Метаболические взаимодействия ламивудина маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (от 5 до 10%) и низкого связывания с белками плазмы крови.

5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом в плазме и моче, при этом приблизительно 50-80% от введенной дозы зидовудина выводится путем почечной экскреции. 3'-амино-3'дезокситимидин определяется как метаболит зидовудина после внутривенного введения.

Элиминация

Период полувыведения ламивудина составляет 5-7 ч. Системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/ч/кг с преимущественно почечным клиренсом (более 70%) с участием катионной транспортной системы. Исследования на пациентах с

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

почечной недостаточностью указывают на то, что дисфункция почек оказывает влияние на выведение ламивудина. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин требуется снижение дозы (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

При внутривенном введении зидовудина средний период полувыведения составлял 1,1 ч, а средний системный клиренс - 1,6 л/ч/кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в почках. Концентрации зидовудина увеличены у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Фармакокинетика у детей

У детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели зидовудина сходны с показателями у взрослых. Зидовудин хорошо всасывается из кишечника после приема во всех изученных дозировках у взрослых и детей; его биодоступность составляет 60-74%, в среднем 65%. Максимальная концентрация в равновесном состоянии (Css_{max}) составляет 4,45 мкмоль (1,19 мкг/мл) после приема 120 мг зидовудина (в форме раствора) на $м^2$ поверхности тела и 7,7 мкмоль (2,06 мкг/мл) после приема дозы 180 мг/$м^2$ поверхности тела. Доза 180 мг/$м^2$ 4 раза в сутки приводит к такой же системной экспозиции у детей (AUC через 24 часа составляет 40,0 ч мкмоль или 10,7 ч мкг/мл), как и доза 200 мг 6 раз в сутки у взрослых (40,7 ч мкмоль или 10,9 ч-мкг/мл).

В исследовании у шести ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 13 лет оценивалась фармакокинетика зидовудина после приема 120 мг/$м^2$ 3 раза в сутки и после перехода на дозу 180 мг/$м^2$ 2 раза в сутки. Системная экспозиция (AUC и C_{max}) в плазме была сходной при двукратном и трехкратном режиме дозирования (суточная доза та же).

В целом, фармакокинетика ламивудина у детей сходна с фармакокинетикой у взрослых пациентов. Однако, абсолютная биодоступность (примерно 55-65%) была снижена у детей в возрасте младше 12 лет. Системный клиренс у детей выше, чем у взрослых, и склонен к снижению по мере взросления, достигая показателей как у взрослых к 12 годам. Принимая во внимание эти различия, рекомендуемая доза ламивудина у детей (в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с массой тела менее 30 кг) составляет 4 мг/кг 2 раза в сутки. После приема этой дозы AUC_{0-12} достигает около 3800-5300 нг•ч/мл. Последние данные свидетельствуют о том, что экспозиция у детей в возрасте до 6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами. Обновленные данные ожидаются в ближайшее время. В настоящее время доступные данные не позволяют сделать вывод о сниженной эффективности ламивудина у данной возрастной группы.

Фармакокинетика у беременных

Фармакокинетика ламивудина и зидовудина у беременных и небеременных женщин сходна.

5.3 Данные доклинической безопасности

Клинически значимыми эффектами комбинации ламивудина и зидовудина являются анемия, нейтропения и лейкопения.

Мутагенность и канцерогенность

Ни ламивудин, ни зидовудин не проявляли мутагенных свойств в бактериальных тестах, но, как и другие аналоги нуклеозида, ингибируют репликацию клеточной ДНК в тестах *in vitro* на культуре клеток млекопитающих, таких как тест на клетках лимфомы мышей.

Ламивудин не показал какой-либо генотоксической активности в исследованиях in vivo в дозах, обеспечивающих концентрации в плазме в 40-50 раз выше, чем таковые, ожидающиеся в клинической практике. Зидовудин оказывал кластогенное действие при пероральном введении повторных доз в микроядерном тесте на мышах. Лимфоциты периферической крови больных СПИДом, получающих зидовудин, также содержали повышенное количество хромосомных повреждений.

Пилотное исследование показало, что зидовудин встраивается в ядерную ДНК лейкоцитов взрослых пациентов, в том числе беременных женщин, принимающих зидовудин для

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

лечения инфекции ВИЧ-1 или для профилактики передачи вируса от матери к ребенку. Зидовудин также встраивался в ДНК лейкоцитов пуповинной крови младенцев от матерей, получавших зидовудин. В исследовании трансплацентарной генотоксичности, проведенном на обезьянах, сравнивали только зидовудин с комбинацией зидовудина и ламивудина при эквивалентной экспозиции у человека. Исследование показало у потомства, подвергшегося внутриутробному воздействию этой комбинации, более высокий уровень включения нуклеозидных аналогов в ДНК во многих органах, и продемонстрировали доказательства большего укорочения теломер, чем у тех, кто подвергался воздействию только зидовудина. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Канцерогенный потенциал комбинации ламивудина и зидовудина не изучался.

Ламивудин не показал канцерогенного потенциала в долгосрочных исследованиях канцерогенности на крысах и мышах при пероральном приеме.

В исследованиях канцерогенности зидовудина при пероральном приеме у мышей и крыс наблюдалось развитие эпителиальных опухолей влагалища. Последующее исследование канцерогенности при интравагинальном введении подтвердило гипотезу, что опухоли влагалища могут быть результатом длительного местного воздействия на слизистую влагалища грызунов выводимого в высоких концентрациях с мочой в неизменном виде зидовудина. Других вызванных применением зидовудина опухолей не наблюдалось у обоих полов обоих видов животных.

В дополнение было проведено два исследования канцерогенного действия зидовудина при проникновении через плаценту у мышей. В одном исследовании, проводимом Национальным Институтом Рака США, беременным мышам с 12 по 18 день беременности давали зидовудин в максимально переносимых дозах. У потомства мышей, получавших во время беременности самую высокую дозу зидовудина (420 мг/кг/срок масса тела), в течение 12 месяцев наблюдалось увеличение числа опухолей легких, печени и женских половых органов.

Во втором исследовании беременным мышам давали зидовудин в дозах до 40 мг/кг в течение 24 месяцев, начиная с 10 дня беременности. Результаты наблюдений, связанных с лечением, были ограничены развитием эпителиальных опухолей влагалища, которые отмечались с аналогичной частотой и временем начала развития, как и в ходе стандартного исследования канцерогенности при пероральном приеме. Таким образом, по результатам второго исследования доказательств трансплацентарной канцерогенности зидовудина не получено.

Хотя клиническая значимость этих результатов неизвестна, эти данные позволяют предположить, что канцерогенный риск для человека перевешивается потенциальной клинической пользой.

Сделан вывод, что данные о трансплацентарной канцерогенности, полученные в ходе первого исследования, представляют гипотетический риск, в то время как снижение риска передачи ВИЧ от матери к неинфицированному плоду при применении зидовудина во время беременности было хорошо доказано.

В исследованиях репродуктивной токсичности ламивудин продемонстрировал увеличение количества случаев ранней внутриутробной гибели плодов у кроликов при относительно низких системных экспозициях, сравнимых с таковыми у человека, но не у крыс даже при очень высокой системной экспозиции. Зидовудин имел сходный эффект у обоих видов животных, но только при очень высоких системных экспозициях. Ламивудин не обладал тератогенностью в исследованиях на животных. Введение зидовудина крысам во время органогенеза в дозах, токсичных для материнского организма, привело к увеличению пороков развития, но при более низких дозах никаких доказательств аномалий развития плода не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

НД РБ
25916-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6.1 Перечень вспомогательных веществ
Состав ядра таблетки:
Целлюлоза микрокристаллическая
Кремния диоксид коллоидный безводный
Натрия крахмала гликолят
Магния стеарат.
Состав оболочки:
Гипромеллоза,
Титана диоксид (Е171),
Тальк,
Пропиленгликоль.

6.2 Несовместимость
Не применимо

6.3 Срок годности
3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре не выше 30°С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки
По 60 таблеток вместе с влагопоглотителем в банку из полиэтилена высокой плотности с крышкой из полиэтилена высокой плотности. Одну банку вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.
Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»
220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64
info@academpharm.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
18/06/2829

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)
Дата первичной регистрации: 12 июня 2018

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА
06/2023

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте http://www.rceth.by