

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 03.12.2019г.
№ N025110_____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

МИВУКС®

Международное непатентованное название

Ламивудин

Лекарственная форма, дозировка

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования.
Противовирусные препараты для системного применения.
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидные и
нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. Ламивудин.

Код АТХ J05AF05

Показания к применению

Для лечения хронического гепатита В у взрослых с:

- хронический компенсированный гепатит В у взрослых с активной вирусной репликацией, постоянно повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гистологическим подтверждением активного печеночного воспаления и/или фиброза. Начало лечения препаратом МИВУКС должно рассматриваться только в случае, когда применение другого противовирусного средства с высоким генетическим барьером не доступно или не приемлемо.
- хронический декомпенсированный гепатит В у взрослых в комбинации со вторым препаратом без перекрестной резистентности к ламивудину.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- дети и подростки до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Обострение гепатита

Обострение во время лечения

Спонтанные обострения при хроническом гепатите В являются довольно распространенным явлением и характеризуются кратковременными повышениями АЛТ в сыворотке крови. После начала противовирусной терапии, АЛТ в сыворотке крови может увеличиться у некоторых пациентов, тогда как уровень ДНК HBV в сыворотке крови снижается. У пациентов с компенсированным заболеванием печени, подобное увеличение уровня АЛТ в сыворотке крови, как правило, не сопровождается увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови или признаками печеночной декомпенсации. Вирусная субпопуляции HBV с пониженной чувствительностью к ламивудину (YMDD-мутация HBV) была определена во время расширенной терапии. У некоторых пациентов развитие YMDD-мутации HBV может привести к обострению гепатита; в первую очередь обнаружено повышение уровня АЛТ в сыворотке крови и повторное возникновение ДНК HBV. У пациентов с YMDD-мутацией HBV следует рассмотреть добавление второго агента без перекрестной устойчивости к ламивудину.

Обострение после прекращения лечения

Обострение гепатита наблюдается у пациентов, которые прекратили лечение гепатита, у которых, как правило, обнаруживаются повышение уровня АЛТ в сыворотке крови и повторное возникновение ДНК HBV. Пациенты периодически должны проходить клинический мониторинг и функциональные тесты печени (уровень АЛТ и билирубина) через анализ сыворотки крови, по меньшей мере, 4 месяца.

Обострение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Реципиенты трансплантата и пациенты с декомпенсированным циррозом подвержены высокому риску активной вирусной репликации. В связи с маргинальной функцией печени у данных пациентов, возобновление гепатита после прекращения приема ламивудина или на фоне снижения его эффективности может вызвать серьезные, и даже смертельные декомпенсации во время лечения. Такие пациенты должны быть под мониторингом клинических, вирусологических и серологических показателей, связанных с гепатитом В, функцией печени и почек, и противовирусного ответа во время лечения (по меньшей мере, каждый месяц), даже если лечение было прекращено по любой причине, по крайней мере, 6 месяцев после лечения. Лабораторные показатели для мониторинга должны включать (как минимум) АЛТ в сыворотке крови, билирубин, альбумин, азот мочевины крови, креатинин и вирусологический статус: антиген/антитело HBV и концентрации ДНК HBV в сыворотке крови, по возможности. Пациентов, испытывающие признаки печеночной недостаточности во время или после лечения, следует контролировать чаще, по мере необходимости.

Для пациентов, представляющие доказательства о рецидивном гепатите после лечения, данные о преимуществах повторного лечения ламивудином недостаточны.

Митохондриальная дисфункция

Нуклеозиды и аналоги нуклеотида вызывают разную степень митохондриального повреждения. Отмечены случаи митохондриальной дисфункции у младенцев, подверженных в утробе матери и/или после родов воздействию аналогов нуклеозидов. Главными отмеченными побочными явлениями были гематологические расстройства (анемия, нейтропения), метаболические расстройства (гиперлипаземия). Отмечены некоторые неврологические нарушения с поздним началом (гипертония, судороги, аномальное поведение). Неврологические нарушения могут быть временными или постоянными. Любой ребенок, подверженный в утробе матери воздействию нуклеозидов и аналогов нуклеозидов, должны подвергаться клиническому и лабораторному наблюдению и должны быть полностью обследованы на наличие возможной митохондриальной дисфункции в случае соответствующих признаков или симптомов.

Дельта-гепатит и гепатит С

Эффективность ламивудина у пациентов, ко-инфицированных гепатитом дельта или гепатитом С не установлено, поэтому препарат следует принимать с осторожностью.

Иммуносупрессивная терапия

Данные об использовании ламивудина у HBeAg отрицательных (прикорневая мутация) пациентов и у пациентов, получавших одновременно иммуносупрессивный режим лечения, в том числе химиотерапию при раке, ограничены. У данных пациентов ламивудин следует принимать с осторожностью.

Мониторинг

Во время лечения препаратом МИВУКС пациенты должны быть регулярно обследованы. Уровень АЛТ в сыворотке крови и ДНК HBV следует проверять с 3 месячным интервалом, у пациентов с положительным HBeAg уровень HBeAg следует проверять каждые 6 месяцев.

Ко-инфицирование ВИЧ

Для лечения пациентов, ко-инфицированных ВИЧ и получающих в настоящее время, или планируют получить лечение с ламивудином или комбинацию ламивудин-зидовудин, доза ламивудина, предписанная для лечения ВИЧ-инфекции (обычно 150 мг/два раза в день в комбинации с другими антиретровирусными препаратами) должна быть сохранена. Для пациентов, ко-инфицированных ВИЧ, не нуждающихся в антиретровирусной терапии, существует риск мутации ВИЧ при использовании только ламивудин для лечения хронического гепатита В.

Передача гепатита В

Информация о передаче вируса гепатита В от матери плоду у беременных женщин, получающих лечение с ламивудином, отсутствует. При

стандартных рекомендуемых процедурах для лечения вируса гепатита В иммунизации детей необходима.

Пациенты должны быть осведомлены об отсутствии доказательств того, что лечение с ламивудином уменьшает риск передачи вируса гепатита В другим, поэтому необходимо продолжать принимать соответствующие меры.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат МИВУКС не следует принимать вместе с другими лекарственными препаратами, содержащие ламивудин или эмтрицитабин. Сочетание ламивудина с кладрибином не рекомендуется.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Степень метаболических взаимодействий препарата МИВУКС невелика в связи с его ограниченным метаболизмом и связью с белками плазмы, а также практически полным выведением препарата почками в неизменном виде.

Ламивудин выводится в основном путем активной почечной секреции через систему транспорта органических катионов, таким образом, следует учитывать возможность взаимодействия препарата МИВУКС с препаратами, основным механизмом выведения которых является активная почечная секреция через систему транспорта органических катионов, например, с триметопримом. Другие препараты (ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся из организма с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с препаратом МИВУКС. Препараты, которые выводятся преимущественно посредством активного транспорта органических анионов или путем клубочковой фильтрации, по-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином.

Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола (160 мг/800 мг) повышает концентрацию ламивудина в плазме крови приблизительно на 40%. Ламивудин не оказывает влияния на фармакокинетику триметоприма/сульфаметоксазола. При отсутствии почечной недостаточности нет необходимости в снижении дозы препарата МИВУКС.

При одновременном применении препарата МИВУКС и зидовудина наблюдается увеличение C_{max} зидовудина (на 28%), при этом АUC существенно не изменяется. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

Ламивудин не имеет фармакокинетического взаимодействия с альфа-интерфероном при одновременном назначении. У пациентов, принимающих ламивудин при одновременном применении с иммунодепрессантами (например, циклоспорин А) клинически значимых побочных взаимодействий не наблюдалось. Однако формальных исследований по данному взаимодействию проведено не было.

Эмтрицитабин

Из-за сходства препарат МИВУКС не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин. Более того, препарат МИВУКС не следует принимать с другими лекарственными средствами, содержащими ламивудин.

Кладрибин

In vitro, ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, которое ведет к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинации в клинических условиях. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия ламивудин с кладрибином. Поэтому одновременный прием ламивудина с кладрибином не рекомендуется.

Сорбитол

Совместное введение раствора сорбита (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) с однократной дозой 300 мг (суточная доза для взрослых) перорального раствора ламивудина приводило к зависимому от дозы снижению на 14%, 32% и 36% в ламивудине воздействие (AUC) и 28%, 52% и 55% в C_{max} ламивудина у взрослых. По возможности избегайте длительного одновременного применения препарата МИВУКС с лекарственными средствами, содержащими сорбит или другие многоатомные спирты осмотического действия или моносахаридные спирты (например, ксилит, маннит, лактит, мальтит). Рассмотрите возможность более частого мониторинга вирусной нагрузки HBV, когда нельзя избежать хронического совместного введения.

Специальные предупреждения

Беременность

При применении ламивудина зарегистрировано увеличение ранней эмбриональной смертности. Ламивудин у людей проникает через плацентарный барьер.

Согласно данным Реестра «применение антиретровирусных препаратов беременными», при применении препарата более, чем у 1000 женщин, в первом триместре беременности и более чем у 1000 женщин, во втором и третьем триместрах беременности указывают на отсутствие фетотоксического эффекта. Менее, чем 1% этих женщин получали Ламивудин для терапии Вирусного гепатита В, в то время как большинство женщин принимали высокие дозы Ламивудина для лечения ВИЧ-инфекции, в т.ч. в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Если беременность наступила во время лечения препаратом МИВУКС[®], то следует иметь в виду, что после отмены препарата может развиваться обострение гепатита В.

Период лактации

Очень низкое количество ламивудина попадает при грудном вскармливании, и поэтому, скорее всего, приведет к экспозиции, оказывающих неоптимальный противовирусное эффект. Гепатит у матерей не является противопоказанием к грудному вскармливанию, если

новорожденный адекватно регулирует предупреждение гепатита В с рождения, а так же нет доказательств, что низкая концентрация ламивудина в грудном молоке приводит к побочным реакциям у грудных младенцев.

Таким образом, грудное вскармливание может рассматриваться у кормящих матерей, получающих ламивудин только в том случае, если ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода.

При передаче ВГВ к плоду через матери, несмотря на адекватную профилактику, следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания, чтобы снизить риск появления устойчивых вирусомутантов к ламивудину у младенца.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Пациенты должны быть проинформированы о том, что во время лечения ламивудином отмечались недомогание и усталость. Учитывая побочные действия препарата (недомогание и усталость) следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и другими потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Всегда принимайте препарат именно так, как рекомендовал врач. Если у Вас есть сомнения по поводу приема препарата, проконсультируйтесь с врачом или фармацевтом.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая дозировка составляет 100 мг один раз в сутки.

У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени МИВУКС® должен приниматься в комбинации со вторым средством без перекрестной резистентности к ламивудину для снижения риска резистентности и для достижения быстрой вирусной супрессии.

Метод и путь введения

Для приема внутрь.

Препарат МИВУКС® принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи.

Длительность лечения

Продолжительность лечения

Оптимальная продолжительность лечения не установлена.

- У пациентов с HBeAg позитивным хроническим гепатитом В (ХГВ) без цирроза, лечение должно продолжаться в течение не менее 6-12 месяцев после HBeAg сероконверсии (исчезновение HBeAg и ДНК вируса гепатита В, с обнаружением HBeAb), чтобы ограничить риск вирусологического рецидива, или до сероконверсии HBsAg, или потери эффективности. Уровень сывороточного АЛТ, уровень ДНК вируса гепатита В должны контролироваться регулярно после прекращения лечения для определения какого-либо позднего вирусологического рецидива.

- У пациентов с отрицательным HBeAg CHB (предварительные основные мутации) без цирроза, лечение должно быть начато минимум до сероконверсии HBeAg или потери эффективности. При пролонгации лечения рекомендуется проводить регулярную переоценку для подтверждения того, что выбранное лечение следует продолжать и оно подходит пациенту.
- У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени или циррозом и у реципиентов пересаженной печени, прекращение лечения не рекомендуется.

Если прием МИВУКС® прекращается, пациенты должны периодически проверяться для доказательств текущего гепатита.

Клиническая устойчивость

У пациентов с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным ХГВ развитие мутантного HBV YMDD (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) может привести к снижению терапевтического ответа на ламивудин, о чем свидетельствует повышение ДНК HBV и ALT после предыдущего лечения. уровни. Чтобы снизить риск резистентности у пациентов, получающих монотерапию ламивудином, следует рассмотреть вопрос о переключении или добавлении альтернативного агента без перекрестной резистентности к ламивудину на основе терапевтических рекомендаций, если сывороточная ДНК HBV остается определяемой через 24 недели лечения или позже (см. раздел 5.1).

Для лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ, которые в настоящее время получают или планируют получать лечение ламивудином или комбинацией ламивудин-зидовудин, доза ламивудина, назначаемая при ВИЧ-инфекции (обычно 150 мг / два раза в день в комбинации с другими антиретровирусными препаратами).) следует поддерживать.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Концентрация ламивудина в сыворотке крови (AUC) повышается у пациентов с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой из-за снижения почечного клиренса. Поэтому для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл / мин дозу следует уменьшить. Когда требуются дозы ниже 100 мг, следует использовать пероральный раствор (см. Таблицу 1 ниже).

Таблица 1: Дозировка у пациентов со сниженным почечным клиренсом.

Клиренс креатинина мл / мин	Первая доза перорального раствора	Поддерживающая доза один раз в день
От 30 до <50	20 мл (100 мг)	10 мл (50 мг)
От 15 до <30	20 мл (100 мг)	5 мл (25 мг)
От 5 до <15	7 мл (35 мг)	3 мл (15 мг)
<5	7 мл (35 мг)	2 мл (10 мг)

* Пероральный раствор, содержащий 5 мг / мл ламивудина.

Данные, доступные для пациентов, находящихся на периодическом гемодиализе (не более 4 часов диализа 2–3 раза в неделю), показывают, что после снижения начальной дозировки ламивудина для корректировки клиренса креатинина у пациента дальнейшая корректировка дозировки во время диализа не требуется. .

Печеночная недостаточность

Данные, полученные у пациентов с нарушением функции печени, включая пациентов с терминальной стадией заболевания печени, ожидающих трансплантации, показывают, что на фармакокинетику ламивудина не оказывает значительного влияния дисфункция печени. На основании этих данных нет необходимости корректировать дозу у пациентов с нарушением функции печени, если это не сопровождается нарушением функции почек.

Пожилые люди

У пожилых пациентов с сопутствующим снижением функции почек не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию ламивудина, за исключением пациентов с клиренсом креатинина <50 мл / мин.

Дети

Безопасность и эффективность у младенцев, детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Доступные в настоящее время данные описаны в разделах 4.4 и 5.1, но рекомендации по дозировке не могут быть сделаны.

Способ применения

Пероральный

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Если у Вас возникли дополнительные вопросы по применению этого препарата, проконсультируйтесь с врачом или фармацевтом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто

- повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз), что может быть признаком воспаления или повреждения печени

Часто

- судороги и мышечные боли

- кожная сыпь или гиперемия

- повышение уровня фермента, вырабатываемого в мышцах (креатинфосфокиназа), что может быть признаком повреждения тканей организма

Редко

- аллергические реакции (отек век, лица или губ, трудности с глотанием или дыханием), ангионевротический отек

Очень редко

- лактоацидоз (избыток молочной кислоты в крови).

Неизвестно

- рабдомиолиз

- ухудшение течения заболевания после прекращения приема препарата или во время лечения, если вирус гепатита В становится устойчивым к ламивудину. Это может быть смертельным для некоторых людей.

Побочный эффект, который может проявляться в анализах крови:

- уменьшение количества клеток, участвующих в свертывании крови (тромбоцитопения).

При возникновении вышеперечисленных симптомов прекратить прием препарата и немедленно обратиться за медицинской помощью.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество - ламивудин 100 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая РН 105, натрия крахмала гликолят (тип А), магния стеарат,

состав оболочки Opadry white YS-1-7003: гипромеллоза (НРМС 3 сР) (МЕТНОСЕЛ Е3), гипромеллоза (НРМС 6 сР) (МЕТНОСЕЛ Е6), полисорбат 80, полиэтиленгликоль 400 (Макрогол), титана диоксид (Е 171).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальной формы, двояковыпуклые и с риской на одной стороне.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальной формы, двояковыпуклые и с риской на одной стороне.

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку из форматуры алюминиевой и фольги алюминиевой печатной.

По 1 или 2 контурной упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в сухом защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel-aff.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel-aff.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel-aff.kz