

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «_____» _____ 20 г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

МИВУКС®

Торговое название
МИВУКС®

Международное непатентованное название
Ламивудин

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество – ламивудин 100.00 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
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальной формы,
двояковыпуклые и с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа
Противовирусные препараты прямого действия.
Нуклеозиды - ингибиторы обратной транскриптазы. Ламивудин.
Код АТХ J05AF05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80–85%, а среднее время (T_{max}) достижения максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) приблизительно 1 ч. При назначении препарата в терапевтических дозах, т.е. 100 мг один раз в сутки, C_{max} составляет 1,1–1,5 мкг/мл, самый низкий уровень концентрации был 0,015–0,20 мкг/мл.

Прием пищи не влияет на общую степень абсорбции ламивудина.

Распределение

В терапевтическом диапазоне доз ламивудин имеет линейную фармакокинетику и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови.

Ламивудин проникает в центральную нервную систему и в спинномозговую жидкость. Через 2–4 ч после приема внутрь соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке составляет приблизительно 0,12.

Метаболизм

Метаболизируется путем фосфорилирования с образованием 5-трифосфата. Ламивудин выводится преимущественно почками в неизменном виде, незначительно метаболизируется в печени (5–10%) и ограниченно связывается с белками плазмы.

Выведение

Системный клиренс ламивудина составляет в среднем около 0,3 л/ч/кг. Период полувыведения — приблизительно 5–7 ч. Большая часть ламивудина выделяется в неизменном виде с мочой посредством клубочковой фильтрации и активной секреции с помощью системы транспорта органических катионов. На долю почечного клиренса приходится около 70% элиминации ламивудина.

Особые группы пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью выведение ламивудина из организма замедляется (пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать).

Пациенты с печеночной недостаточностью (неинфицированные ВИЧ и вирусным гепатитом В) хорошо переносят ламивудин. Нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику ламивудина, если не сочетается с почечной недостаточностью.

У пожилых пациентов возрастное снижение функции почек не оказывает существенного влияния на выведение ламивудина при клиренсе креатинина выше 50 мл/мин.

Фармакодинамика

Мивукс[®] является противовирусным препаратом, обладающим высокой активностью против вируса гепатита В (HBV).

Как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках ламивудин метаболизируется до ламивудина трифосфата, который является активной

формой препарата и служит субстратом для ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Внутриклеточный период полураспада ламивудина трифосфата в гепатоцитах составляет от 17 до 19 часов. Включение ламивудина трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК. Ламивудина трифосфат не нарушает нормальный клеточный метаболизм ДНК. Он также является слабым ингибитором α - и β -ДНК-полимераз млекопитающих. Ламивудина трифосфат не оказывает существенного влияния на содержание ДНК в клетках.

У препарата Мивукс[®] не было выявлено существенных токсических эффектов на структуру митохондрий, а также на содержание и функцию ДНК. Ламивудин обладает очень слабой способностью снижать содержание митохондриальной ДНК, не включается в ее цепочку и не ингибирует γ -полимеразу.

Клинические исследования

Опыт применения у пациентов с HBeAg позитивным компенсированным хроническим гепатитом В (ХГВ)

В контролируемых исследованиях терапия ламивудином в течение 1 года показала значительное подавление репликации ДНК вируса гепатита В (34-57 % пациентов), нормализацию уровня АЛТ (40-72% пациентов), индуцирование HBeAg сероконверсии (16-18 % пациентов), улучшение гистологии (32-52 % пациентов) и снижение прогрессирования фиброза (3-17 % пациентов) и цирроза печени.

У пациентов, не достигших сероконверсии HBeAg в начальном однолетнем исследовании, при продолжении лечения в течение дополнительных 2 лет, отмечается уменьшение степени фиброза. У пациентов с YMDD мутацией вируса гепатита В наблюдается улучшение при воспалении печени и уменьшение степени фиброза у 50%, прогрессирование до цирроза печени у 6%, тогда как у пациентов без мутации YMDD вируса гепатита В наблюдается улучшение при воспалении печени у 71%, уменьшение степени фиброза у 63% и ни одного случая прогрессирования процесса до цирроза печени.

Сравнительные данные согласно YMDD статусу были также доступны для гистологической оценки, но только в течение трех лет. У пациентов с YMDD мутантным вирусом гепатита В у 46 % наблюдалось улучшение некровоспалительной активности, а у 23 % ухудшение. У пациентов без мутации YMDD у 74 % отмечались улучшения некровоспалительной активности, а у 7 % ухудшение.

Последующие сероконверсия HBeAg, серологический ответ и клиническая ремиссия, в общем, длились и после приостановки приема ламивудина. Однако, после сероконверсии может возникнуть рецидив. В долгосрочном исследовании последующего наблюдения пациентов с предварительной сероконверсией и прекративших прием ламивудина, вирусологический рецидив встречался у 39 % субъектов. Поэтому необходим регулярный контроль за серологическим и клиническим ответами. У пациентов, у которых не поддерживался устойчивый серологический ответ, следует

рассматривать повторное лечение ламивудином или альтернативным антивирусным средством для возобновления клинического контроля вирусного гепатита В.

Частота возникновения мутаций YMDD вируса гепатита В (HBV) и ее влияние на терапевтический ответ

Монотерапия ламивудином приводит к селекции мутаций YMDD вируса гепатита В приблизительно у 24% пациентов после одного года терапии, увеличиваясь до 69% при последующей 5-летней терапии. Развитие мутантного YMDD вируса связано со снижением ответа на лечение у некоторых пациентов, что подтверждается увеличением уровня ДНК вируса гепатита В и повышением уровня АЛТ по сравнению с предыдущей терапией, прогрессированием признаков и симптомов гепатита и ухудшением результатов некровоспаления. Оптимальный терапевтический контроль пациентов с мутацией HBV еще не установлен.

Хронический гепатит В с развитым фиброзом или циррозом печени

В плацебо контролируемом исследовании 651 пациента с клинически компенсированным хроническим гепатитом В и гистологически подтвержденным фиброзом или циррозом печени лечение ламивудином (средняя продолжительность 32 месяца) значительно уменьшало в целом скорость прогрессирования болезни (34/436 или 7,8% для ламивудина против 38/215 или 17,7% для плацебо, $p=0,001$). Скорость развития болезни в группе ламивудина была выше у субъектов с обнаруженными мутациями YMDD ДНК HBV 1 (23/209 или 11%) по сравнению с теми же, но без обнаруженной мутации YMDD ДНК HBV (11/221 или 5%). Однако, прогрессия болезни у пациентов с YMDD в группе ламивудина была ниже, чем развитие болезни в группе плацебо (11% против 18%, соответственно). Подтвержденная HBeAg сероконверсия наблюдалась у 47% лечившихся ламивудином пациентов и у 93% получающих ламивудин пациентов ДНК вируса гепатита В стала отрицательной во время исследования.

Показания к применению

- хронический компенсированный гепатит В у взрослых с установленной вирусной репликацией, постоянно повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гистологическим подтверждением активности печеночного воспаления и/или фиброза. Лечение препаратом Мивукс[®] должно рассматриваться только в случае, если применение другого антивирусного средства с высоким генетическим барьером недоступно или неприемлемо.

Способ применения и дозы

Назначение Мивукс[®] допускается только специалистом, имеющим опыт лечения хронического гепатита В.

Состояние пациента должно контролироваться на протяжении всего курса лечения. Отмена препарата может рассматриваться у

иммунокомпетентных пациентов в случае сероконверсии HBeAg и/или HBsAg, а также в случае неэффективности лечения.

В случае отмены препарата Мивукс® пациенты должны периодически наблюдаться на предмет рецидива гепатита.

Мивукс® можно принимать независимо от приема пищи.

Взрослые

Рекомендуемая доза - 100 мг один раз в сутки. Длительность терапии определяется лечащим врачом, 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.

- У пациентов с отрицательным HBeAg СНВ (предварительные основные мутации) без цирроза, лечение должно быть начато минимум до сероконверсии HBeAg или до потери эффективности.

Клиническая резистентность

Развитие YMDD мутации вируса гепатита В может привести к снижению терапевтическому эффекту на ламивудин, выражающемуся повышением уровня ДНК вируса гепатита В и уровня АЛТ по сравнению с уровнями до лечения. Если ДНК вируса гепатита В сыворотки при монотерапии препаратом, остается обнаруживаемым на момент или после 24 недель лечения, необходимо продумать изменение схемы лечения для снижения риска развития резистентности. У пациентов с YMDD мутацией вируса гепатита В, следует рассмотреть добавление альтернативного средства без перекрестной резистентности к ламивудину.

Почечная недостаточность

У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата следует снижать.

Данные о пациентах, находящихся на гемодиализе (сеансы диализа 2–3 раза в неделю продолжительностью 4 часа и менее) показывают, что после первоначального снижения дозы Мивукс® в соответствии с клиренсом креатинина, в дальнейшем на протяжении всего периода гемодиализа дополнительной коррекции дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

При печеночной недостаточности, если она не сопровождается почечной недостаточностью, не требуется коррекции дозы ламивудина.

Побочные действия

Часто

- повышение концентрации молочной кислоты в сыворотке
- головная боль, бессонница, общее недомогание
- тошнота, рвота, анорексия, боли в верхних отделах живота, диарея
- сыпь, алопеция
- артралгии, миалгии

- кашель, жар, лихорадка, недомогание
- транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), креатинкиназы
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения

Редко

- лактоацидоз, перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки
- некротический панкреатит (возможен летальный исход), повышение активности сывороточной амилазы
- гепатомегалия, жировая дистрофия печени
- рабдомиолиз

Очень редко

- аплазия эритроцитарного ростка костного мозга
- парестезии
- периферическая нейропатия

Противопоказания

- гиперчувствительность к ламивудину или к любому другому компоненту препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин)
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

С осторожностью следует применять при почечной недостаточности, панкреатите (в т.ч. в анамнезе), периферической нейропатии.

Лекарственные взаимодействия

Следует учитывать возможность взаимодействия Мивукс® с другими препаратами, особенно с такими, основным механизмом выведения которых является активная почечная секреция через систему транспорта органических катионов, например с триметопримом. Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола (160 мг/800 мг) повышает концентрацию Мивукс® в плазме крови приблизительно на 40% (при отсутствии почечной недостаточности нет необходимости в снижении его дозы). Другие препараты (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся из организма с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с Мивукс®.

Препараты, которые выводятся преимущественно посредством активного транспорта органических анионов или путем клубочковой фильтрации, по-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином.

При одновременном применении Мивукс® и зидовудина наблюдается (на 28%) увеличение C_{max} зидовудина, при этом показатель общей концентрации в плазме крови (AUC) существенно не изменяется.

Фармакокинетического взаимодействия при сочетании Мивукс® с α -интерфероном, а также с иммунодепрессантами (например циклоспорином А), по-видимому, не наблюдается.

При одновременном назначении Мивукс[®] и зальцитабина он может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование последнего (не рекомендуется комбинация этих препаратов).

Одновременный прием диданозина, пентамидина, сульфаниламидов и этанола повышает риск развития панкреатита.

Дапсон, диданозин, изониазид и ставудин повышают риск развития периферической нейропатии.

Особые указания

Прекращение терапии препаратом Мивукс[®] возможно у пациентов с нормальными показателями иммунитета после достижения HBeAg и/или HBsAg сероконверсии.

Отмена препарата Мивукс[®] также возможна при неэффективности дальнейшего лечения (признаки обострения гепатита).

При отмене Мивукс[®] пациенты должны находиться под наблюдением врача для выявления симптомов обострения гепатита.

Прекращение терапии не рекомендуется при наличии признаков печеночной недостаточности.

В настоящее время недостаточно данных по сохранению длительной сероконверсии после отмены Мивукс[®].

Во время лечения препаратом Мивукс[®] состояние пациентов должен регулярно контролировать врач, имеющий опыт лечения хронического гепатита В.

После прекращения лечения препаратом Мивукс[®] необходимо периодически наблюдать за общим состоянием пациентов, а также контролировать показатели функциональных печеночных проб (активность «печеночных» трансаминаз и содержание билирубина) на протяжении не менее 4 месяцев, с дальнейшим наблюдением по показаниям. В настоящее время нет убедительных данных об эффективности повторного лечения препаратом Мивукс[®] тех пациентов, у которых после прекращения курса терапии возникло обострение гепатита.

В случае прекращения лечения по какой-либо причине пациенты должны находиться под наблюдением врача не менее 6 месяцев после его отмены. Состояние пациентов с симптомами печеночной недостаточности должно часто контролироваться.

Данные о применении Мивукс[®] у пациентов, получающих сопутствующую иммуносупрессивную терапию, немногочисленны.

При продолжительной терапии препаратом Мивукс[®] были идентифицированы субпопуляции вирусного гепатита В (штамм YMDD) со сниженной чувствительностью к нему. Иногда эта разновидность вируса может вызвать обострение гепатита.

При лечении пациентов с сочетанной ВИЧ и ВГ В инфекцией, которые уже получают или будут получать антиретровирусную терапию, включающую и ламивудин, необходимо сохранять дозу ламивудина, обычно назначаемую для лечения ВИЧ-инфекции.

Информация о трансплацентарной передаче вируса гепатита В у беременных женщин, получающих Мивукс[®], отсутствует. Рекомендуется проводить стандартную процедуру иммунизации новорожденных против гепатита В.

Пациентов необходимо предупредить, что лечение препаратом Мивукс[®] не снижает риск передачи гепатита В другим людям, и поэтому необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Беременность и период лактации

Применение Мивукс[®] противопоказано, т.к. данных о безопасности применения ламивудина во время беременности недостаточно.

Ламивудин проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке крови новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке крови матери и в крови из пуповины.

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

Применение препарата Мивукс во время лактации возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Мивукс на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не проводилось.

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов передозировки нет.

Лечение: рекомендуется промыть желудок, контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию. Для выведения Мивукс[®] возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из форматеры алюминиевой и фольги алюминиевой печатной.

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

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять после истечения срока хранения

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан,

г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

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.kz