

TITLE - LAMIVUDINE + STAVUDINE + NEVIRAPINE / TRIOMUNE MEDICATION PATIENT INFORMATION IN RUSSIAN

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Source : USFDA

Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Ламивудин, Ставудин и Невирапин Таблетки

(ламивудин 150 мг, ставудин 30 мг и невирапин 200 мг)

(ламивудин 150 мг, ставудин 40 мг и невирапин 200 мг)

Только прием

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

ТЯЖЕЛАЯ, УГРОЖАЮЩАЯ ЖИЗНИ, А В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ СМЕРТЕЛЬНАЯ гепатотоксичность, ОСОБЕННО В ПЕРВЫЕ 18 НЕДЕЛЬ, У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ НЕВИРАПИН. В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ У ПАЦИЕНТОВ ПРЕДСТАВЛЕНЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРОДРОМАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ИЛИ СИМПТОМЫ ГЕПАТИТА И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ЭТИ СОБЫТИЯ ЧАСТО СВЯЗАНЫ С СЫПЬЮ. ЖЕНСКИЙ ПОЛ И ВЫСОКОЕ ЧИСЛО КЛЕТОК CD4+ В НАЧАЛЕ ТЕРАПИИ ОТНОСЯТСЯ К ПОВЫШЕННОМУ РИСКУ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ; ЖЕНЩИНЫ С КОЛИЧЕСТВОМ КЛЕТОК CD4+ > 250 КЛЕТОК/ММ³, ВКЛЮЧАЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ НЕВИРАПИН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ВИЧ-1, НАИБОЛЕЕ РИСК. ОДНАКО ГЕПАТОТОКСИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ, СВЯЗАННАЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕВИРАПИНА, МОЖЕТ ПРОЯВИТЬСЯ ДЛЯ ОБОИХ ПОЛОВ, ЛЮБОГО ЧИСЛА КЛЕТОК CD4+ И В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ. ПАЦИЕНТЫ С ПРИЗНАКАМИ ИЛИ СИМПТОМАМИ ГЕПАТИТА ИЛИ С ПОВЫШЕНИЕМ ТРАНСАМИНАЗ В СОЧЕТАНИИ С СЫПЬЮ ИЛИ ДРУГИМИ СИСТЕМНЫМИ СИМПТОМАМИ ДОЛЖНЫ ПРЕКРАТИТЬ НЕВИРАПИН И НЕМЕДЛЕННО ОБРАЩАТЬСЯ К МЕДИЦИНСКОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ (СМ. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ).

ТЯЖЕЛЫЕ, ОПАСНЫЕ ЖИЗНИ КОЖНЫЕ РЕАКЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ С СМЕРТЕЛЬНЫМИ СЛУЧАЯМИ, ПРОИСХОДИЛИ У ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ НЕВИРАПИНОМ. ЭТИ ВКЛЮЧАЛИ СЛУЧАИ СИНДРОМА СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА, ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА И РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ СЫПЬЮ, КОНСТИТУЦИОННЫМИ ЗАКЛЮЧЕНИЯМИ И ДИСФУНКЦИЕЙ ОРГАНОВ. ПАЦИЕНТЫ, РАЗВИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ИЛИ СИМПТОМЫ ТЯЖЕЛЫХ КОЖНЫХ РЕАКЦИЙ ИЛИ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, ДОЛЖНЫ ПРЕКРАТИТЬ НЕВИРАПИН КАК МОЖНО СКОРЕЕ И ОБРАЩАТЬСЯ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ (СМ. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ).

НЕОБХОДИМО ИНТЕНСИВНО НАБЛЮДАТЬ ЗА ПАЦИЕНТАМИ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ 18 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ НЕВИРАПИНОМ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНОЙ ЖИЗНИ гепатотоксичности ИЛИ КОЖНЫХ РЕАКЦИЙ. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ БДИТЕЛЬНОСТЬ ОБЯЗАТЕЛЬНА В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ 6 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ, ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРИОДОМ НАИБОЛЕЕ РИСКА ЭТИХ СОБЫТИЙ. НЕ НАЧИНАЙТЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕВИРАПИНА ПОВТОРНО ПОСЛЕ ТЯЖЕЛЫХ ПЕЧЕНОЧНЫХ, КОЖНЫХ РЕАКЦИЙ ИЛИ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ. В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРОГРЕССИРУЕТСЯ, НЕСМОТРИ НА ПРЕРЫВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, НЕОБХОДИМО СТРОГО СОБЛЮДАТЬ 14-ДНЕВНЫЙ ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД ПРИМЕНЕНИЯ НЕВИРАПИНА ПО 200 МГ В ДЕНЬ (СМ. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ).

СООБЩЕНИЯ О ЛАКТИКО-АЦИДОЗЕ И ТЯЖЕЛОЙ ГЕПАТОМЕГАЛИИ СО СТЕАТОЗОМ, В ТОМ ЧИСЛЕ С СМЕРТЕЛЬНЫМИ СЛУЧАЯМИ, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ ОТДЕЛЬНО ИЛИ В КОМБИНАЦИИ, ВКЛЮЧАЯ ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И ДРУГИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (СМ. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ)

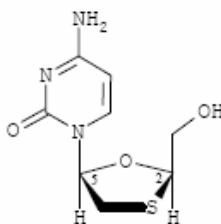
ТЯЖЕЛЫЕ ОСТРЫЕ ОБОСТРЕНИЯ ГЕПАТИТА В БЫЛИ СООБЩЕНЫ У ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ КО-ИНФЕКЦИИ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В (НВУ) И ВИЧ-1 И ПРЕКРАТИЛИ LAMIVUDINE. ЗА ФУНКЦИЕЙ ПЕЧЕНИ СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО НАБЛЮДАТЬ КАК КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ НЕСКОЛЬКИХ МЕСЯЦЕВ У ПАЦИЕНТОВ, ПРЕКРАЩАЮЩИХ ЛАМИВУДИН И КО-ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ-1 И ВГВ. ЕСЛИ СООТВЕТСТВУЕТ, МОЖЕТ БЫТЬ ОБЕСПЕЧЕНО НАЧАЛО ТЕРАПИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В (СМ. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ).

ОПИСАНИЕ

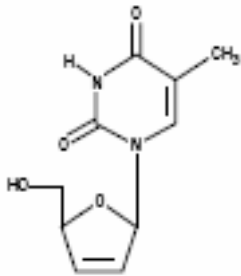
Ламивудин, Ставудин и Невирапин Таблетки содержат фиксированную комбинацию доз ламивудина, ставудина и невирапина. И ставудин, и ламивудин относятся к классу синтетических аналогов нуклеозидов антиретровирусных препаратов. Оба препарата действуют, останавливая рост цепи ДНК и ингибируя обратную транскриптазу ВИЧ. Невирапин является нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, специфичным для обратной транскриптазы ВИЧ-1.

Таблетки Ламивудин, Ставудин и Невирапин предназначены для приема внутрь. Таблетки с фиксированной дозой содержат активные ингредиенты ламивудин 150 мг, ставудин 30 мг/40 мг и невирапин 200 мг. Неактивными ингредиентами являются микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный безводный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, краситель желтый оксид железа, повидон, коллоидный безводный диоксид кремния, лактоза, тальк и стеарат магния.

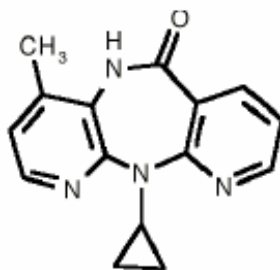
Ламивудин-Химическое название ламивудина: (2R-цис)-4-амино-1-[2-(гидроксиметил)-1,3-оксантиолан-5-ил]-пиримидинон. Ламивудин представляет собой (-)-энантиомер дидезоксианалога цитидина. Ламивудин также упоминается как (-) 2', 3' дидезокси, 3'-тиацитидин. Он имеет молекулярную формулу $C_8H_{11}N_3O_3S$ и молекулярной массой 229,3. Ламивудин представляет собой кристаллическое твердое вещество от белого до почти белого цвета с растворимостью приблизительно 70 мг/мл в воде при 20°C. Он имеет следующую структурную формулу:



Ставудин-Химическое название ставудина — 2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин. Молекулярная формула ставудина $C_{10}H_{12}N_2O_4$ и его молекулярная масса 224,2. Ставудин представляет собой кристаллическое твердое вещество от белого до почти белого цвета, его растворимость при 23°C составляет примерно 83 мг/мл в воде и 30 мг/мл в пропиленгликоле. Коэффициент распределения ставудина октанол/вода при 23°C составляет 0,144. Он имеет следующую структурную формулу:



Невирапин-Химическое название невирапина — 11-циклопропил-5,11-дигидро-4-метил-6Н-дипиридо[3,2-*b*:2',3-*e*][1,4]дiazепин-6-он. формула $C_{15}H_{14}N_4O$ и молекулярная масса 266,30. Невирапин представляет собой кристаллическое твердое вещество от белого до почти белого цвета с растворимостью приблизительно 0,05 мг/мл в воде при 25°C. Невирапин имеет следующую структурную формулу:



МИКРОБИОЛОГИЯ

Механизм действия.

Ламивудин-Ламивудин — синтетический аналог нуклеозидов. Внутриклеточно ламивудин фосфорилируется до своего активного 5'-трифосфатного метаболита, ламивудинтрифосфата (ЗТС-ТР). Основным механизмом действия ЗТС-ТР является ингибирование обратной транскриптазы (RT) ВИЧ-1 посредством обрыва цепи ДНК после включения аналога нуклеозида в вирусную ДНК. ЗТС-ТР является слабым ингибитором ДНК-полимераз млекопитающих α , β и γ .

Ставудин-Ставудин, нуклеозидный аналог тимидина, фосфорилируется клеточными киназами до активного метаболита ставудинтрифосфата. Ставудинтрифосфат ингибирует активность обратной транскриптазы (RT) ВИЧ-1, конкурируя с природным субстратом тимидинтрифосфатом ($K_m=0,0083$ до $0,032$ мюМ) и вызывая обрыв цепи ДНК после ее включения в вирусную ДНК. Ставудинтрифосфат ингибирует клеточные ДНК-полимеразы β и γ и заметно снижает синтез митохондриальной ДНК.

Невирапин-Невирапин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Невирапин напрямую связывается с обратной транскриптазой (ОТ) и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, вызывая нарушение

каталитический центр фермента. По активности невирапин не конкурирует с матричными или нуклеозидтрифосфатами. ОТ ВИЧ-2 и ДНК-полимеразы эукариот (такие как ДНК-полимеразы человека α , β , γ или δ) не ингибируются невирапином.

Противовирусная активность:

Ламивудин-Противовирусную активность ламивудина в отношении ВИЧ-1 оценивали на ряде клеточных линий (включая моноциты и свежие лимфоциты периферической крови человека) с использованием стандартных анализов чувствительности. EC_{50} значения (50% эффективных концентраций) находились в диапазоне от 0,003 до 15 мкМ (1 мкМ = 0,23 мкг/мл). EC_{50} значения ламивудина по отношению к разным клатам ВИЧ-1 (AG) варьировались от 0,001 до 0,120 мкМ, а по отношению к изолятам ВИЧ-2 — от 0,003 до 0,120 мкМ. Рибавирин (50 мкМ) снижал активность ламивудина против ВИЧ-1 в 3,5 раза. В ВИЧ-1-инфицированных клетках МТ-4 ламивудин в комбинации с зидовудином в различных соотношениях проявлял синергетическую антиретровирусную активность. См. вкладыш в упаковку EPIVIR-HBV для получения информации об ингибирующей активности ламивудина в отношении HBV.

Ставудин-Противовирусную активность ставудина измеряли в мононуклеарных клетках периферической крови, моноцитарных клетках и лимфобластоидных клеточных линиях. Концентрация препарата, необходимая для ингибирования репликации ВИЧ-1 на 50% (EC_{50}) колебалась от 0,009 до 4 мкМ против лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1. В культуре клеток ставудин проявлял дополнительную антагонистическую активность против ВИЧ-1 в комбинации с зидовудином. Ставудин в комбинации с абакавиром, диданозином, тенофовиром или зальцитабином проявлял дополнительную синергетическую активность. Рибавирин в испытанных концентрациях 9-45 мкМ снижал анти-ВИЧ-1 активность ставудина в 2,5-5 раз.

Невирапин-Противовирусную активность невирапина измеряли в мононуклеарных клетках периферической крови, макрофагах, происходящих из моноцитов, и линиях лимфобластоидных клеток. EC_{50} значения (50% эффективная концентрация) варьировались от 10 до 100 нМ по отношению к лабораторным и клиническим изолятам ВИЧ-1. В культуре клеток невирапин продемонстрировал дополнительную синергетическую активность в отношении ВИЧ-1 в схемах комбинированных препаратов с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), диданозином (ddI), ламивудином (ЗТС), ставудином (d4T) и зидовудином (ZDV), а также протеазой. ингибиторы индинавир и саквинавир.

Сопротивление:

Ламивудин-В культуре клеток были отобраны устойчивые к ламивудину варианты ВИЧ-1. Генотипический анализ показал, что резистентность была обусловлена специфической аминокислотной заменой в обратной транскриптазе ВИЧ-1 в кодоне 184, заменяющей остаток метионина либо на изолейцин, либо на валин.

От пациентов были выделены штаммы ВИЧ-1, устойчивые как к ламивудину, так и к зидовудину. Чувствительность клинических изолятов к ламивудину и зидовудину отслеживалась в контролируемых клинических исследованиях. У пациентов, получавших монотерапию ламивудином или комбинированную терапию ламивудином и зидовудином, изоляты ВИЧ-1 у большинства пациентов становились фенотипически и генотипически устойчивыми к ламивудину в течение 12 недель. У некоторых пациентов с исходно устойчивым к зидовудину вирусом фенотипическая чувствительность к зидовудину восстанавливалась через 12 недель лечения ламивудином и зидовудином.

Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином задерживает появление мутаций, вызывающих устойчивость к зидовудину.

Мутации в мотиве YMDD полимеразы HBV были связаны со сниженной чувствительностью HBV к ламивудину в клеточной культуре. В исследованиях неинфицированных ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом В изоляты HBV с мутациями YMDD были обнаружены у некоторых пациентов, получавших ламивудин ежедневно в течение 6 месяцев и более, и были связаны с признаками снижения ответа на лечение; аналогичные мутации HBV были зарегистрированы у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусные схемы, содержащие ламивудин, при наличии сопутствующей инфекции вирусом гепатита В (см. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ и листок-вкладыш EPIVIR-HBV).

Ставудин-Изоляты ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к ставудину были отобраны в культуре клеток (штамм-специфические), а также получены от пациентов, получавших ставудин. Фенотипический анализ изолятов ВИЧ-1 от 61 пациента, получавших длительную (от 6 до 29 месяцев) монотерапию ставудином, показал, что посттерапевтические изоляты от четырех пациентов проявляли EC₅₀ значения более чем в 4 раза (от 7 до 16 раз) выше, чем средняя восприимчивость исходных изолятов до лечения. Из них изоляты ВИЧ-1 от одного пациента содержали мутации, связанные с устойчивостью к зидовудину, T215Y и K219E, а изоляты от другого пациента содержали мутацию Q151M, связанную с множественной устойчивостью к нуклеозидам. Мутации в гене RT изолятов ВИЧ-1 от двух других пациентов не обнаружены.

Невиррапин-В культуре клеток были отобраны изоляты ВИЧ-1 со сниженной (в 100–250 раз) чувствительностью к неврирапину. Генотипический анализ показал мутации в гене ОТ ВИЧ-1 Y181C и/или V106A в зависимости от используемого штамма вируса и клеточной линии. Время до появления устойчивости к неврирапину в клеточной культуре не менялось, когда отбор включал неврирапин в комбинации с несколькими другими ННИОТ. Генотипический анализ изолятов от пациентов с вирусологической неудачей, ранее не получавших антиретровирусные препараты (n=71), получавших неврирапин один раз в день (n=25) или два раза в день (n=46) в комбинации с ламивудином и ставудином (исследование 2NN) в течение 48 недель, показал, что изоляты от 8 /25 и 23/46 пациентов, соответственно, имели один или несколько из следующих резистентных к ННИОТ **замены**: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L и M230L.

Фенотипические и генотипические изменения в изолятах ВИЧ-1 от ранее не получавших лечение пациентов, получавших либо неврирапин (n=24), либо неврирапин и ZDV (n=14), отслеживались в исследованиях фазы I/II в течение от 1 до ≥12 недель. После 1 недели монотерапии неврирапином изоляты от 3/3 пациентов имели пониженную чувствительность к неврирапину в клеточной культуре. Одна или несколько мутаций RT, приводящих к аминокислотным заменам K103N, V106A, V108I, Y181C, Y188C и G190A, были обнаружены в изолятах ВИЧ-1 от некоторых пациентов уже через 2 недели после начала терапии. К восьмой неделе монотерапии неврирапином у 100% обследованных пациентов (n=24) были выявлены изоляты ВИЧ-1 с более чем 100-кратным снижением чувствительности к неврирапину в клеточной культуре по сравнению с исходным уровнем, а также один или несколько связанных с неврирапином мутаций резистентности к RT. У девятнадцати из этих пациентов (80%) были изоляты с мутациями Y181C независимо от дозы. Генотипический анализ изолятов из антиретровирусных

у пациентов, ранее не имевших вирусологической неудачи (n=71), получавших невирапин один раз в день (n=25) или два раза в день (n=46) в комбинации с ламивудином и ставудином (исследование 2NN) в течение 48 недель, было показано, что изоляты от 25/8 и 23/46 пациентов, соответственно, содержали один или несколько из следующих резистентных к ННИОТ **замены**: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L и M230L.

перекрестное сопротивление.

Ламивудин-Наблюдалась перекрестная устойчивость среди ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) нуклеозидных аналогов ВИЧ-1. Мутанты ВИЧ-1, устойчивые к ламивудину, были перекрестно устойчивы к диданозину (ddI) и зальцитабину (ddC). У некоторых пациентов, получавших зидовудин плюс диданозин или зальцитабин, появились изоляты, устойчивые к множеству ингибиторов обратной транскриптазы, включая ламивудин.

В одном клиническом исследовании, сравнивавшем антиретровирусную схему, включающую ламивудин один раз в сутки, со схемой, включающей ламивудин два раза в сутки, у 53/554 (10%) пациентов была выявлена вирусологическая неудача (уровень РНК ВИЧ-1 в плазме ≥ 400 копий/мл) к 48-й неделе. Из 53 неудачных попыток 28 были рандомизированы в группу ламивудина один раз в сутки и 25 — в группу ламивудина два раза в сутки. Генотипический анализ изолятов во время терапии от 22 пациентов в группе лечения ламивудином два раза в день показал:

- изоляты от 1/22 пациентов содержали замены, связанные с появлением резистентности к зидовудину (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F или K219Q/E); K103N, V108I или Y181C)
- изоляты от 5/22 содержали замены, связанные с резистентностью к ламивудину, возникшей при лечении (M184I или M184V)

Фенотипический анализ совпадающих по исходному уровню изолятов ВИЧ-1 во время терапии от 13 пациентов, получавших ламивудин два раза в день, показал:

- изоляты от всех 13 пациентов были чувствительны к зидовудину.
- изоляты от 3/13 пациентов показали снижение чувствительности к эфавирензу от 21 до 342 раз.
- изоляты от 4 из 13 пациентов показали снижение чувствительности к ламивудину от 29 до 159 раз.

Ставудин-Несколько исследований показали, что длительное лечение ставудином может отбирать и/или поддерживать мутации, связанные с резистентностью к зидовудину. Изоляты ВИЧ-1 с одной или несколькими формами резистентности к зидовудину **замены** (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) проявляли пониженную чувствительность к ставудину в культуре клеток.

Невирапин-Наблюдалась перекрестная устойчивость среди ненуклеозидных аналогов обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. В культуре клеток наблюдалось быстрое появление штаммов ВИЧ-1, обладающих перекрестной устойчивостью к ННИОТ. Изоляты ВИЧ-1, устойчивые к невирапину, обладали перекрестной устойчивостью к ННИОТ делавирдину и эфавирензу. Однако,

устойчивые к невирапину изоляты были чувствительны к НИОТ ddI и ZDV. Точно так же резистентные к ZDV изоляты были чувствительны к невирапину в клеточной культуре.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакокинетика у взрослых:

Скорость и степень всасывания ламивудина, ставудина и невирапина из комбинированных таблеток были аналогичны таковым из эпивира.®таблетки, Зерит® капсулы и Вирамун®таблеток соответственно при введении здоровым добровольцам натощак.

Ламивудин-Абсорбция и биодоступность: Ламивудин быстро всасывался после перорального приема у ВИЧ-инфицированных пациентов. Абсолютная биодоступность у 12 взрослых пациентов составила $86\% \pm 16\%$ (среднее значение \pm стандартное отклонение) для таблетки 150 мг. После перорального приема 2 мг/кг два раза в день у 9 взрослых с ВИЧ пиковая концентрация ламивудина в сыворотке крови ($C_{\text{Максимум}}$) составлял $1,5 \pm 0,5$ мкг/мл (среднее значение \pm стандартное отклонение). Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) и $C_{\text{Максимум}}$ увеличивается пропорционально пероральной дозе в диапазоне от 0,25 до 10 мг/кг.

Распределение: Кажущийся объем распределения после внутривенного введения ламивудина у 20 пациентов составил $1,3 \pm 0,4$ л/кг, что позволяет предположить, что ламивудин распределяется во внесосудистое пространство. Объем распределения не зависел от дозы и не коррелировал с массой тела. Связывание ламивудина с белками плазмы человека низкое (<36%).

Метаболизм: Метаболизм ламивудина является второстепенным путем выведения. У человека единственным известным метаболитом ламивудина является транс-сульфоксидный метаболит. В течение 12 часов после перорального приема однократной дозы ламивудина у 6 ВИЧ-инфицированных взрослых $5,2\% \pm 1,4\%$ (среднее значение \pm стандартное отклонение) дозы выводилось в виде метаболита транс-сульфоксида с мочой. Сывороточные концентрации этого метаболита не были определены.

Исключение: Большая часть ламивудина выводится с мочой в неизменном виде. У 9 здоровых добровольцев, принимавших однократно перорально 300 мг ламивудина, почечный клиренс составил $199,7 \pm 56,9$ мл/мин (среднее значение \pm стандартное отклонение). В большинстве исследований однократной дозы у ВИЧ-инфицированных пациентов, пациентов, инфицированных HBV, или у здоровых добровольцев с забором сыворотки в течение 24 часов после введения дозы наблюдаемый средний период полувыведения ($t_{1/2}$) колеблется от 5 до 7 часов. У ВИЧ-инфицированных пациентов общий клиренс составил $398,5 \pm 69,1$ мл/мин (среднее значение \pm стандартное отклонение).

Ставудин –Абсорбция и биодоступность: После перорального приема ставудин быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1 часа после приема. Пероральная биодоступность ставудина составляет $86,4 \pm 18,2\%$. Системное воздействие ставудина после приема капсул или раствора такое же.

Распределение: Связывание ставудина с белками сыворотки было незначительным в диапазоне концентраций от 0,01 до 11,4 мкг/мл. Ставудин равномерно распределяется между эритроцитами и плазмой. Кажущийся пероральный объем распределения составляет 66 ± 22 л.

Метаболизм: Метаболическая судьба ставудина у человека не выяснена. ***Исключение:*** Почечная элиминация составляет около 40% общего клиренса независимо от пути введения. Средний почечный клиренс примерно в два раза превышал

средний клиренс эндогенного креатинина, указывающий на активную канальцевую секрецию в дополнение к клубочковой фильтрации. Период полувыведения для пероральной дозы $1,44 \pm 0,30$ часа.

Невирапин -Абсорбция и биодоступность.Невирапин легко всасывается (>90%) после перорального приема у здоровых добровольцев и у взрослых с ВИЧ-1. Абсолютная биодоступность у 12 здоровых взрослых после однократного приема составила $93 \pm 9\%$ (среднее значение \pm стандартное отклонение) для таблетки 50 мг и $91 \pm 8\%$ для раствора для приема внутрь. Пиковые концентрации невирапина в плазме $2 \pm 0,4$ мкг/мл (7,5 мкМ) были достигнуты через 4 часа после однократного приема 200 мг. После многократного приема пиковые концентрации невирапина увеличиваются линейно в диапазоне доз от 200 до 400 мг/сут. Невирапин можно вводить с антацидом или диданозином или без них.

Распределение: Невирапин обладает высокой липофильностью и практически не ионизируется при физиологический pH. После внутривенного введения здоровым взрослым кажущийся объем распределения (Vdss) невирапина составил $1,21 \pm 0,09$ л/кг, что позволяет предположить, что невирапин широко распространен у людей. Невирапин легко проникает через плаценту, а также обнаруживается в грудном молоке. Невирапин примерно на 60% связывается с белками плазмы в диапазоне концентраций в плазме от 1 до 10 мкг/мл. Концентрации невирапина в спинномозговой жидкости человека (n=6) составляли 45% ($\pm 5\%$) от концентрации в плазме; это соотношение примерно равно фракции, не связанной с белками плазмы.

Метаболизм/выведение: *in vivo* исследования на людях и в пробирке Исследования с микросомами печени человека показали, что невирапин в значительной степени подвергается биотрансформации посредством метаболизма цитохрома P450 (окислительный) до нескольких гидроксильных метаболитов. В пробирке исследования с микросомами печени человека позволяют предположить, что окислительный метаболизм невирапина опосредован в первую очередь изоферментами цитохрома P450 (CYP) из семейств CYP3A4 и CYP2B6, хотя другие изоферменты могут играть второстепенную роль. Метаболизм цитохрома P450, конъюгация с глюкурономидом и экскреция глюкуронидированных метаболитов с мочой представляют собой основной путь биотрансформации и элиминации невирапина у человека. Невирапин является индуктором метаболических ферментов цитохрома P450 (CYP) печени 3A4 и 2B6. Аутоиндукция метаболизма, опосредованного CYP3A4 и CYP2B6, приводит к приблизительно 1,5-2-кратному увеличению кажущегося перорального клиренса невирапина при продолжении лечения от однократной дозы до двух-четырех недель дозирования от 200 до 400 мг/сут. Аутоиндукция также приводит к соответствующему уменьшению периода полувыведения невирапина из плазмы в терминальной фазе примерно с 45 часов (однократная доза) до примерно 25-30 часов после многократного приема 200-400 мг/сут.

Влияние пищи на абсорбцию ламивудина/ставудина/невирапина. Влияние пищи на скорость и степень приема комбинированных таблеток ламивудина/ставудина/невирапина в клинических исследованиях не оценивалось. Таким образом, комбинированные таблетки ламивудин/ставудин/невирапин следует принимать натощак.

Особые группы населения:

Нарушение функции почек:

Таблетки ламивудин/ставудин/невирапин не рекомендуются пациентам с нарушением функции почек (см. СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА: МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ).

Нарушение функции печени:

Таблетки Ламивудин/Ставудин/Невирапин не рекомендуются пациентам с нарушением функции печени.

Беременность.См. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Беременность Ламивудин/Ставудин/Невирапин Таблетки: Данные отсутствуют.

Кормящие матери.См. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: кормящие матери.

Ламивудин:Образцы грудного молока, полученные от 20 матерей, получавших монотерапию ламивудином (300 мг два раза в день) или комбинированную терапию (150 мг ламивудина два раза в день и 300 мг зидовудина два раза в день), имели измеряемые концентрации ламивудина.

Ставудин:Данные о фармакокинетике ставудина у кормящих матерей отсутствуют. Неизвестно, выделяется ли ставудин с грудным молоком.

Невирапин:Данные о фармакокинетике невирапина у кормящих матерей отсутствуют. Невирапин выделяется с грудным молоком.

Педиатрические пациенты:

Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках рекомендуются детям > 12 лет и весом ≥ 50 кг.

Гериатрические пациенты:

Фармакокинетика ламивудина и ставудина у пациентов старше 65 лет не изучалась.

Невирапин:Фармакокинетика невирапина у взрослых, инфицированных ВИЧ-1, не меняется с возрастом (от 18 до 68 лет); однако невирапин широко не изучался у пациентов старше 55 лет.

Пол:

Ламивудин:Значимых гендерных различий в фармакокинетике ламивудина нет.

Ставудин:Популяционный фармакокинетический анализ данных, полученных в ходе контролируемого клинического исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов, не выявил клинически значимых различий между мужчинами (n=291) и женщинами (n=27).

Невирапин:В одном исследовании фазы I на здоровых добровольцах (15 женщин, 15 мужчин) кажущийся объем распределения невирапина с поправкой на массу тела (V_{dss}/F) был выше у женщин (1,54 л/кг) по сравнению с мужчинами (1,38 л) /кг, что позволяет предположить, что невирапин более широко распределялся среди женщин. Однако это различие было компенсировано несколько более коротким периодом полувыведения в терминальной фазе у женщин, что привело к отсутствию существенных гендерных различий в пероральном клиренсе невирапина (24,6 мг) \pm 7,7 мл/кг/ч в женщины против 19,9 \pm 3,9 мл/кг/ч у мужчин после однократной дозы) или концентрации в плазме после введения однократной или многократной дозы.

Гонка:

Ламивудин: Существенных расовых различий в фармакокинетике ламивудина нет.

Ставудин: Популяционный фармакокинетический анализ данных, собранных в ходе контролируемого клинического исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов, не выявил клинически значимых различий между расами (n = 233 европеоида, 39 афроамериканцев, 41 латиноамериканца, 1 азиата и 4 других).

Невирапин: Оценка концентраций невирапина в плазме крови (объединенные данные нескольких клинических испытаний) у ВИЧ-инфицированных пациентов (27 чернокожих, 24 латиноамериканца, 189 европеоидов) не выявила заметной разницы в минимальных концентрациях невирапина в равновесном состоянии (медиана C в равновесном состоянии)_{мин} = 4,7 мкг/мл для чернокожих, 3,8 мкг/мл для латиноамериканцев, 4,3 мкг/мл для европеоидов) при длительном лечении невирапином в дозе 400 мг/сут. Тем не менее, фармакокинетика невирапина не оценивалась специально для влияния на этническую принадлежность.

Лекарственные взаимодействия:

Нет лекарственного взаимодействия исследования имеют **был** проведенный **с** **в**
Таблетки Ламивудин/Ставудин/Невирапин.

Ламивудин: Ламивудин и триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК) одновременно назначали 14 ВИЧ-положительным пациентам в одноцентровом открытом рандомизированном перекрестном исследовании. Каждый пациент получал лечение однократной дозой 300 мг ламивудина и ТМП 160 мг/СМК 800 мг один раз в сутки в течение 5 дней с одновременным введением ламивудина 300 мг с пятой дозой в перекрестном дизайне. Совместное введение ТМП/СМК с ламивудином приводило к увеличению AUC ламивудина на 44% ± 23% (среднее ± стандартное отклонение).[∞], снижение на 29% ± 13% перорального клиренса ламивудина и снижение почечного клиренса ламивудина на 30% ± 36%. Фармакокинетические свойства ТМП и СМК не изменялись при одновременном применении с ламивудином.

Ламивудин и зальцитабин могут ингибировать внутриклеточное фосфорилирование друг друга. Поэтому применение ламивудина в комбинации с зальцитабином не рекомендуется. В исследовании с участием 19 здоровых мужчин не наблюдалось значительного фармакокинетического взаимодействия между ламивудином и альфа-интерфероном.

Ставудин: Зидовудин конкурентно ингибирует внутриклеточное фосфорилирование ставудина. Поэтому следует избегать применения зидовудина в комбинации со ставудином.

В пробирке данные показывают, что фосфорилирование ставудина ингибируется в соответствующих концентрациях доксорубицином и рибавирином.

Ставудин не ингибирует основные изоформы цитохрома P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A; поэтому маловероятно, что клинически значимые лекарственные взаимодействия будут происходить с лекарствами, метаболизирующимися этими путями.

Поскольку ставудин не связывается с белками, ожидается, что он не повлияет на фармакокинетику препаратов, связанных с белками.

Таблицы 1 и 2 обобщают влияние на AUC и C_{Максимум}, с 95% доверительным интервалом (ДИ), если доступно, после совместного введения ставудина с диданозином, ламивудином и нелфинавиром. Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.

Таблица 1. Результаты исследований лекарственного взаимодействия со ставудином: влияние одновременно принимаемого препарата на AUC и C_{Максимум} Ставудина в плазме

Лекарство	Ставудин Дозировка	На	ППК из Ставудин (95% ДИ)	C _{Максимум} Из Ставудин (95% ДИ)
диданозин, 100 мг каждые 12 часов на 4 дня	40 мг каждые 12 часов на 4 дня	10	↔	↑17%
ламивудин, 150 мг разовая доза	40 мг Разовая доза	18	↔ (92,7-00,6%)	↑12% (100,3- 126,1%)
нелфинавир, 750 мг каждые 8 часов на 56 дней	30-40 мг q12h для 56 дней	8	↔	↔
↑ указывает на увеличение.				
↔ указывает на отсутствие изменений или означает увеличение или уменьшение <10%.				
* ВИЧ-инфицированные пациенты.				

Таблица 2: Результаты исследований лекарственного взаимодействия со ставудином: влияние ставудина на AUC и C_{Максимум} в плазме при одновременном введении лекарственного средства

Лекарство	Ставудин Дозировка	На	AUC Со- управляемый Наркотик (95% КИ)	C _{Максимум} Со- управляемый Наркотик (95% КИ)
Диданозин, 100 мг каждые 12 ч в течение 4 дни	40 мг каждые 12 часов для 4 дня	10	↔	↔
Ламивудин, 150 мг разовая доза	40 мг разовая доза	18	↔ (90,5- 107,6%)	↔ (87,1- 110,6%)
Нелфинавир, 750 мг каждые 8 ч в течение 56 дни	30-40 мг каждые 12 часов на 56 дней	8	↔	↔

↔ указывает на отсутствие изменений или означает увеличение или уменьшение <10%.

«ВИЧ-инфицированные пациенты.

Невирапин:Невирапин индуцирует метаболические изоферменты цитохрома P450 печени 3A4 и 2B6. Одновременное применение невирапина и препаратов, которые в основном метаболизируются CYP3A4 или CYP2B6, может привести к снижению концентрации этих препаратов в плазме крови и ослаблению их терапевтических эффектов.

Хотя невирапин в первую очередь является индуктором ферментов цитохрома P450 3A4 и 2B6, он также может ингибировать эту систему. Среди печеночных цитохромов P450 человека невирапин был способен в *пробирке* ингибирования 10-гидроксилирования (R)-варфарина (CYP3A4). Предполагаемый K_i для ингибирования CYP3A4 составил 270 мкмоль, концентрация, которая вряд ли будет достигнута у пациентов, поскольку терапевтический диапазон составляет <25 мкмоль. Следовательно, невирапин может оказывать минимальное ингибирующее действие на другие субстраты CYP3A4. Невирапин, по-видимому, не влияет на концентрацию в плазме препаратов, которые являются субстратами других ферментных систем CYP450, таких как 1A2, 2D6, 2A6, 2E1, 2C9 или 2C19. В таблице 3 (см. ниже) представлены результаты исследований лекарственного взаимодействия, проведенных с невирапином и другими лекарственными средствами, которые, вероятно, будут назначаться одновременно. Обобщено влияние невирапина на AUC, C_{max} и C_{min} одновременно принимаемых препаратов. Чтобы измерить полный потенциальный эффект фармакокинетического взаимодействия после индукции,

Таблица 3. Лекарственные взаимодействия: изменения фармакокинетических параметров для одновременно вводимого лекарственного средства в присутствии невирапина (все исследования взаимодействий проводились у ВИЧ-1-положительных пациентов).

Совместно управляемый Лекарство	Доза Совместно управляемый Лекарство	Доза режим невирапин	Н	% изменения фармакокинетических параметров совместно вводимого лекарственного средства (90% ДИ)		
Антиретровирусные препараты				AUC	C _{Максимум}	C _{Мин}
Диданозин	100-150 мг два раза в день	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день × 14 дней	18	↔	↔	§
Эфавиренца	600 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 400 мг 1 раз в сутки × 14 дней	17	↓28 (↓ 34 - ↓ 14)	↓12 (↓ 23 - ↑ 1)	↓32 (↓35 - ↓19)
Индинавира	800 мг каждые 8 часов	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день × 14 дней	19	↓31 (↓ 39 - ↓ 22)	↓15 (↓ 24 - ↓ 4)	↓44 (↓53 - ↓33)
Лопинавира, 6	300/75 МГ/М	7 мг/кг или 4	12,	↓14	↓22	↓55

	(лопинавир/ритонавир) ^б	мг/кг QD × 2 недели; ДЕЛАТЬ СТАВКУ × 1 неделя	15с	(↓ 36 - ↑16)	(↓ 44 - ↑9)	(↓75 - ↓ 9)
Лопинавира	400/100 мг два раза в день (лопинавир/ритонавир)	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день > 1 год	22, 19с	↓27 (↓ 47 - ↓ 2)	↓19 (↓ 38 - ↑ 5)	↓51 (↓72 - ↓26)
Нелфинавира	750 мг три раза в день	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней;	23	↔	↔	↓32 (↓50 - ↑ 5)
Нелфинавир-М8 метаболит		200 мг два раза в день × 14 дней		↓62 (↓ 70 - ↓ 53)	↓59 (↓ 68 - ↓ 48)	↓66 (↓74 - ↓55)
Ритонавир	600 мг два раза в день	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день × 14 дней	18	↔	↔	↔
Саквинавира	600 мг три раза в день	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день × 21 день	23	↓38 (↓ 47 - ↓ 11)	↓32 (↓ 44 - ↓ 6)	§
Ставудин	30-40 мг два раза в день	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день × 14 дней	22	↔	↔	§
Зальцитабин	0,125-0,25 мг три раза в день	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день × 14 дней	6	↔	↔	§
Зидовудин	100-200 мг три раза в день	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день × 14 дней	11	↓28 (↓ 40 - ↓ 4)	↓30 (↓ 51 - ↑ 14)	§
Другие лекарства				AUC	C_{Максимум}	C_{мин}
Кларитромицина	500 мг два раза в день	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней;	15	↓31 (↓ 38 - ↓ 24)	↓23 (↓ 31 - ↓ 14)	↓57 (↓70 - ↓36)
Метаболит ОИ-кларитромицин		200 мг два раза в день × 14 дней		↑42 (↑ 16 - ↑ 73)	↑47 (↑ 21 - ↑ 80)	↔
Этинилэстрадиола	0,035 мг (как Орто-Новум®1/35) <small>а также</small>	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней;	10	↓20 (↓ 33 до ↓ 3)	↔	§
норэтиндрона		200 мг два раза в день × 14 дней		↓19 (↓ 30 до ↓ 7)	↓16 (↓ 27 до ↓ 3)	§
Флуконазол	200 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки	19	↔	↔	↔

		× 14 дней; 200 мг два раза в день × 14 дней				
Кетоконазола	400 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день × 14 дней	21	↓72 (↓ 80 - ↓ 60)	↓44 (↓ 58 - ↓ 27)	§
Рифабутина	150 или 300 мг QD	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день × 14 дней	19	↑17 (↓ 2 - ↑ 40)	↑28 (↑ 9 - ↑ 51)	↔
Метаболит 25-О-дезацетил-рифабутин				↑24 (↓ 16 - ↑ 84)	↑29 (↓ 2 - ↑ 68)	↑22 (↓14 - ↑74)
Рифампина	600 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки × 14 дней; 200 мг два раза в день × 14 дней	14	↑11 (↓ 4 - ↑ 28)	↔	§
§ = Сминниже определяемого уровня анализа						
↑ = увеличение, ↓ = уменьшение, ↔ = отсутствие эффекта						
Для получения информации о клинических рекомендациях см. Лекарственные взаимодействия.						
¶ Дети в возрасте от 6 месяцев до 12 лет						
¶ Параллельное групповое проектирование; n для невирапина + лопинавира/ритонавира, n для монотерапии лопинавиром/ритонавиром						

ПОКАЗАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках показаны для лечения ВИЧ-1-инфекции. При начале терапии ламивудином, ставудином и невирапином в таблетках следует учитывать следующие моменты:

- На основании серьезной и опасной для жизни гепатотоксичности, наблюдаемой в контролируемых и неконтролируемых исследованиях, невирапин не следует назначать взрослым женщинам с числом CD4+ клеток выше 250 клеток/мкл.зили у взрослых мужчин с количеством клеток CD4+ более 400 клеток/мкл.если польза не превышает риск (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ).
- Было показано, что 14-дневный вводной период приема невирапина в дозе 200 мг в сутки снижает частоту сыпи (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ; ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках противопоказаны пациентам с клинически значимой повышенной чувствительностью к любому из компонентов, содержащихся в препарате.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках не следует назначать одновременно с препаратами, содержащими любой из трех препаратов. Перед началом терапии ламивудином, ставудином и невирапином в таблетках следует ознакомиться с полной инструкцией по применению всех препаратов, рассматриваемых для использования с ламивудином, ставудином и невирапином в таблетках.

Ламивудин и Ставудин

Лактоацидоз/тяжелая гепатомегалия со стеатозом.

Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом, включая летальные случаи, были зарегистрированы при применении аналогов нуклеозидов отдельно или в комбинации, включая ламивудин и ставудин. Большинство этих случаев было у женщин. Факторами риска могут быть ожирение и длительное воздействие нуклеозидов. Следует соблюдать особую осторожность при назначении ламивудина и ставудина любому пациенту с известными факторами риска заболевания печени; однако случаи также были зарегистрированы у пациентов с неизвестными факторами риска. Лечение ламивудином и/или ставудином следует приостановить у любого пациента, у которого развиваются клинические или лабораторные данные, указывающие на лактоацидоз или выраженную гепатотоксичность (которая может включать гепатомегалию и стеатоз даже при отсутствии выраженного повышения уровня трансаминаз).

Общая усталость, пищеварительные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и необъяснимая потеря веса); респираторные симптомы (тахипноэ и одышка); или неврологические симптомы (включая двигательную слабость, см. Неврологические симптомы) могут указывать на развитие симптоматической гиперлактатемии или синдрома лактоацидоза.

Ламивудин

У детей с предшествующим воздействием антиретровирусных нуклеозидов, наличием в анамнезе панкреатита или другими значительными факторами риска развития панкреатита ламивудин следует применять с осторожностью. Лечение ламивудином следует немедленно прекратить при появлении клинических признаков, симптомов или лабораторных отклонений, свидетельствующих о панкреатите (см. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ).

Важные различия между продуктами, содержащими ламивудин:

Таблетки Ламивудин, Ставудин и Невирапин содержат более высокую дозу того же активного ингредиента (ламивудина), чем таблетки EPIVIR-HBV и раствор для приема внутрь. EPIVIR-HBV был разработан для пациентов с хроническим гепатитом В. Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках не следует назначать одновременно с ламивудином, EPIVIR-HBV, RETROVIR, TRIZIVIR® или EPZICOM.

Обострения гепатита после лечения.

В клинических исследованиях у неинфицированных ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ламивудин по поводу хронического гепатита В, были выявлены клинические и лабораторные признаки обострения гепатита.

после отмены ламивудина. Эти обострения были обнаружены в основном по повышению уровня АЛТ в сыворотке в дополнение к повторному появлению ДНК HBV. Хотя большинство событий, по-видимому, были самоограниченными, в некоторых случаях сообщалось о смертельных исходах. Аналогичные события были зарегистрированы в постмаркетинговом периоде после смены схем лечения ВИЧ-инфекции, содержащих ламивудин, на схемы, не содержащие ламивудин, у пациентов, инфицированных как ВИЧ, так и ВГВ. Причинно-следственная связь с прекращением лечения ламивудином неизвестна. Пациенты должны находиться под тщательным клиническим и лабораторным наблюдением в течение как минимум нескольких месяцев после прекращения лечения. Недостаточно доказательств, чтобы определить, влияет ли повторное назначение ламивудина на течение обострений гепатита после лечения.

Использование со схемами на основе интерферона и рибавирина: Исследования *in vitro* показали, что рибавирин может снижать фосфорилирование аналогов пиримидиновых нуклеозидов, таких как ламивудин. Несмотря на то, что не наблюдалось никаких признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия (например, потеря вирусологического подавления ВИЧ/ВГС) при одновременном применении рибавирина с ламивудином у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС (см. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ: Лекарственные взаимодействия), **у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получавших комбинированную антиретровирусную терапию для лечения ВИЧ и интерферон-альфа с рибавирином или без него, наблюдалась декомпенсация функции печени (некоторые со смертельным исходом).** Пациенты, получающие интерферон-альфа с рибавирином или без него и EPIVIR, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет токсичности, связанной с лечением, особенно печеночной декомпенсации. Прекращение приема EPIVIR следует рассматривать как целесообразное с медицинской точки зрения. Уменьшение дозы или отмена интерферона альфа, рибавирина или того и другого также следует рассмотреть, если наблюдается ухудшение клинической токсичности, включая печеночную декомпенсацию (например, Чайлдс-Пью >6) (см. полную информацию по медицинскому применению интерферона и рибавирина).

Ставудин

Неврологические симптомы:

Редко сообщалось о моторной слабости у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, включая ставудин. Большинство этих случаев произошло на фоне лактоацидоза. Развитие двигательной слабости может имитировать клиническую картину синдрома Гийена-Барре (включая дыхательную недостаточность). Симптомы могут продолжаться или ухудшаться после прекращения терапии.

У пациентов, получавших ставудин, сообщалось о периферической нейропатии, проявляющейся онемением, покалыванием или болью в руках или ногах. Периферическая невропатия чаще возникала у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции, с нейропатией в анамнезе или у пациентов, получавших другие препараты, связанные с нейропатией, включая диданозин (см. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ).

панкреатит:

Во время терапии, когда ставудин был частью комбинированной схемы, которая включала диданозин с гидроксимочевинной или без нее, возникали фатальные и нефатальные панкреатиты, как у пациентов, ранее не получавших лечения, так и у пациентов, получавших лечение, независимо от степени тяжести

иммуносупрессия. Комбинацию ставудина и диданозина (с гидроксимочевинной или без нее) и любых других средств, токсичных для поджелудочной железы, следует приостановить у пациентов с подозрением на панкреатит. Повторное назначение ставудина после подтвержденного диагноза панкреатита следует проводить с особой осторожностью и тщательным наблюдением за пациентом. Новый режим не должен содержать ни диданозина, ни гидроксимочевины.

Невирапин

Общий:

Наиболее серьезными побочными реакциями, связанными с невирапином, являются гепатит/печеночная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и реакции гиперчувствительности. Гепатит/печеночная недостаточность могут быть связаны с признаками гиперчувствительности, которые могут включать тяжелую сыпь или сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, общим недомоганием, утомляемостью, мышечными или суставными болями, волдырями, поражением полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, эозинофилией, гранулоцитопенией, лимфаденопатией или нарушением функции почек. дисфункция.

Первые 18 недель терапии невирапином являются критическим периодом, в течение которого требуется интенсивное клиническое и лабораторное наблюдение за пациентами для выявления потенциально опасных для жизни печеночных явлений и кожных реакций..

Оптимальная частота мониторинга в этот период времени не установлена. Некоторые эксперты рекомендуют проводить клинический и лабораторный мониторинг чаще, чем один раз в месяц, и, в частности, включать мониторинг показателей функции печени на исходном уровне, до повышения дозы и через две недели после повышения дозы. После начального 18-недельного периода следует продолжать частый клинический и лабораторный мониторинг на протяжении всего лечения невирапином. Кроме того, было показано, что 14-дневный вводный период приема невирапина в дозе 200 мг в сутки снижает частоту сыпи.

Кожные реакции:

Сообщалось о тяжелых и опасных для жизни кожных реакциях, в том числе с летальным исходом, чаще всего возникающих в течение первых 6 недель терапии. К ним относятся случаи синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза и реакций гиперчувствительности, характеризующихся сыпью, конституциональными изменениями и дисфункцией органов, включая печеночную недостаточность. В контролируемых клинических исследованиях сыпь 3-й и 4-й степени тяжести была зарегистрирована в течение первых 6 недель у 1,5% пациентов, получавших невирапин, по сравнению с 0,1% пациентов, получавших плацебо.

Пациенты с признаками или симптомами тяжелых кожных реакций или реакций гиперчувствительности (включая, помимо прочего, тяжелую сыпь или сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, общим недомоганием, утомляемостью, мышечными или суставными болями, волдырями, поражением полости рта, конъюнктивитом, отеком лица и/или гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения, лимфаденопатия и почечная дисфункция) следует навсегда прекратить прием невирапина и немедленно обратиться к врачу (см. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ). Не возобновляйте прием невирапина после выраженной кожной сыпи, кожной сыпи в сочетании с повышением активности трансаминаз или другими симптомами, или реакции гиперчувствительности.

Если у пациентов имеется подозрение на сыпь, связанную с невирапином, следует провести функциональные пробы печени. Пациентам с повышением уровня АСТ или АЛТ, связанным с сыпью, следует навсегда прекратить прием невирапина.

Терапию невирапином следует начинать с 14-дневного вводного периода в дозе 200 мг/сут (4 мг/кг/сут у детей), что, как было показано, снижает частоту сыпи. Если в течение этого вводного периода наблюдается сыпь, не следует повышать дозу до тех пор, пока сыпь не исчезнет (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА). Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением в случае возникновения изолированной сыпи любой степени тяжести. Задержка с прекращением лечения невирапином после появления сыпи может привести к более серьезной реакции.

Женщины подвергаются более высокому риску развития сыпи при приеме невирапина, чем мужчины.

В клиническом исследовании одновременное применение преднизолона (40 мг/сут в течение первых 14 дней приема невирапина) ассоциировалось с увеличением частоты и тяжести сыпи в течение первых 6 недель терапии невирапином. Таким образом, использование преднизолона для предотвращения сыпи, связанной с невирапином, не рекомендуется.

Печеночные события:

У пациентов, получавших невирапин, сообщалось о тяжелой, опасной для жизни и в некоторых случаях со смертельным исходом гепатотоксичности, включая фульминантный и холестатический гепатит, некроз печени и печеночную недостаточность. В контролируемых клинических исследованиях симптоматические нарушения со стороны печени независимо от степени тяжести возникали у 4% (от 0% до 11%) пациентов, получавших невирапин, и у 1,2% пациентов в контрольных группах.

Риск симптоматических нарушений со стороны печени независимо от тяжести был наибольшим в первые 6 недель терапии. Риск оставался выше в группах невирапина по сравнению с контрольной группой в течение 18 недель лечения. Однако печеночные явления могут возникать в любое время во время лечения. В некоторых случаях у пациентов проявлялись неспецифические продромальные признаки или симптомы утомляемости, недомогания, анорексии, тошноты, желтухи, болезненности печени или гепатомегалии с исходно аномальными уровнями трансаминаз в сыворотке или без них. Сыпь наблюдалась примерно у половины пациентов с симптоматическими побочными эффектами со стороны печени. Некоторые из этих печеночных явлений сопровождалась лихорадкой и гриппоподобными симптомами. Некоторые явления, особенно с сыпью и другими симптомами, прогрессировали до печеночной недостаточности с повышением уровня трансаминаз, с гипербилирубинемией или без нее, печеночной энцефалопатией, удлинением частичного тромбопластинового времени или эозинофилия. Пациентам с признаками или симптомами гепатита следует рекомендовать прекратить прием невирапина и немедленно обратиться за медицинской помощью, которая должна включать тесты на функцию печени.

Функциональные пробы печени следует проводить немедленно, если у пациента появляются признаки или симптомы, указывающие на гепатит и/или реакцию гиперчувствительности. Всем пациентам, у которых в первые 18 недель лечения развилась сыпь, следует немедленно провести функциональные пробы печени. Врачи и пациенты должны проявлять бдительность при появлении признаков или симптомов гепатита, таких как утомляемость, недомогание, анорексия, тошнота, желтуха, билирубинурия, ахолический стул, болезненность печени или гепатомегалия. В этом случае следует рассмотреть диагноз гепатотоксичности; даже если функциональные пробы печени изначально в норме или возможны альтернативные диагнозы (см. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ; СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА).

При клиническом гепатите или повышении уровня трансаминаз в сочетании с сыпью или другими системными симптомами прием невирапина следует окончательно прекратить. Не возобновляйте лечение невирапином после выздоровления. В некоторых случаях повреждение печени прогрессирует, несмотря на прекращение лечения.

Пациенты с наибольшим риском печеночных осложнений, в том числе с потенциально летальным исходом, — это женщины с высоким числом клеток CD4+. В целом, в течение первых 6 недель лечения у женщин в три раза выше риск симптоматических, часто связанных с сыпью, печеночных осложнений, чем у мужчин (5,8% против 2,2%), и у пациентов с более высоким числом CD4+ клеток в начале терапии невирапином. Подвержены более высокому риску симптоматических нарушений со стороны печени при приеме невирапина. В ретроспективном обзоре женщины с количеством клеток CD4+ >250 клеток/мкл. имели в 12 раз более высокий риск симптоматических побочных эффектов со стороны печени по сравнению с женщинами с количеством клеток CD4+ <250 клеток/мкл. (11% против 0,9%). Повышенный риск наблюдался у мужчин с количеством клеток CD4+ >400 клеток/мкл. (6,3% по сравнению с 1,2% у мужчин с числом клеток CD4+ <400 клеток/мкл.). Тем не менее, все пациенты, независимо от пола, количества клеток CD4+ или истории антиретровирусного лечения, должны контролироваться на предмет гепатотоксичности, поскольку сообщалось о симптоматических побочных эффектах со стороны печени при всех количествах клеток CD4+. Коинфекция гепатитом В или С и/или повышение показателей функциональных проб печени в начале терапии невирапином связано с повышенным риском более поздних симптоматических явлений (через 6 недель и более после начала приема невирапина) и бессимптомного повышения уровня АСТ или АЛТ.

Кроме того, сообщалось о серьезной гепатотоксичности (в том числе о печеночной недостаточности, требующей трансплантации в одном случае) у ВИЧ-неинфицированных лиц, получавших многократные дозы невирапина в условиях постконтактной профилактики, что является неутвержденным применением.

Поскольку у пациентов с серьезными заболеваниями печени могут наблюдаться повышенные уровни невирапина и накопление невирапина, невирапин не следует назначать пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. (см. **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, Фармакокинетика у особых групп населения: печеночная недостаточность; МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ; Общий**).

Сопротивление

Невирапин нельзя использовать в качестве единственного средства для лечения ВИЧ-1 или добавлять в качестве единственного средства к неэффективной схеме лечения. Как и в случае со всеми другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, при монотерапии невирапином быстро возникает резистентный вирус. При выборе новых антиретровирусных препаратов для использования в комбинации с невирапином следует учитывать возможность перекрестной резистентности. При прекращении антиретровирусной терапии, содержащей невирапин, следует учитывать длительный период полувыведения невирапина; Если одновременно прекратить прием антиретровирусных препаратов с более коротким периодом полувыведения, чем у невирапина, низкие концентрации невирапина в отдельности могут сохраняться в течение недели или дольше, и впоследствии может развиться резистентность вируса.

Зверобой:

Не рекомендуется одновременное применение зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) или продуктов, содержащих зверобой, и невирапина. Ожидается, что совместное введение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), включая невирапин, со зверобоем значительно снизит концентрацию ННИОТ и может привести к субоптимальным

уровни невирапина и привести к потере вирусологического ответа и возможной резистентности к невирапину или классу ННИОТ.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Ламивудин, Ставудин и Невирапин:

Синдром восстановления иммунитета: синдром восстановления иммунитета был зарегистрирован у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, включая ламивудин, ставудин и невирапин. В начальной фазе комбинированного антиретровирусного лечения у пациентов с ответной иммунной системой может развиваться воспалительная реакция на вялотекущие или остаточные оппортунистические инфекции (такие как *Микобактерии авиуминфекция*, цитомегаловирус, *Пневмоцистная пневмония jirovecii* [ПЦП] или туберкулез), что может потребовать дальнейшего обследования и лечения.

Перераспределение жира: У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, наблюдалось перераспределение/накопление жира в организме, включая центральное ожирение, увеличение дорсоцервикального жира (горб буйвола), периферическое истощение, истощение лица, увеличение молочных желез и «кушингоидный вид». Механизм и долгосрочные последствия этих событий в настоящее время неизвестны. Причинно-следственная связь не установлена.

Пациенты с нарушением функции почек: Комбинированные таблетки ламивудина, ставудина и невирапина не рекомендуются пациентам с CrCL ≤ 50 мл/мин или пациентам, находящимся на гемодиализе.

Если требуется коррекция дозы, не следует назначать комбинированные таблетки ламивудина, ставудина и невирапина, поскольку таблетка содержит фиксированную комбинацию ламивудина, ставудина и невирапина.

Ламивудин

Пациенты с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В: Безопасность и эффективность ламивудина для лечения хронического гепатита В у пациентов с двойной инфекцией ВИЧ и ВГВ не установлены. У неинфицированных ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ламивудин по поводу хронического гепатита В, было выявлено появление резистентного к ламивудину ВГВ, что было связано со снижением ответа на лечение (дополнительную информацию см. на листке-вкладыше EPIVIR-HBV).

Возникновение вариантов вируса гепатита В, связанных с устойчивостью к ламивудину, также было зарегистрировано у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусные схемы, содержащие ламивудин, при наличии сопутствующей инфекции вирусом гепатита В. Сообщалось также об обострениях гепатита после лечения (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ).

Невирапин

Общий:

Наиболее серьезными побочными реакциями, связанными с невирапином, являются гепатит/печеночная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и реакции гиперчувствительности. Гепатит/печеночная недостаточность могут быть изолированными или сочетаться с признаками гиперчувствительности, которые могут включать тяжелую сыпь или сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, общее

недомогание, утомляемость, боли в мышцах или суставах, волдыри, поражение полости рта, конъюнктивит, отек лица, эозинофилия, гранулоцитопения, лимфаденопатия или нарушение функции почек (**см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**).

Невирапин в значительной степени метаболизируется в печени, а метаболиты невирапина в значительной степени выводятся почками. Пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе, показана дополнительная доза 200 мг после каждого сеанса диализа. Метаболиты невирапина могут накапливаться у пациентов, находящихся на диализе; однако клиническое значение этого накопления неизвестно. (**см. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, Фармакокинетика у особых групп населения: почечная недостаточность; ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРАЦИЯ, Корректировка дозировки**).

Неясно, требуется ли коррекция дозы для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, поскольку данные о фармакокинетике многократных доз для этой популяции отсутствуют. Однако у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и асцитом может быть риск накопления невирапина в системном кровотоке. Следует соблюдать осторожность при назначении невирапина пациентам с умеренной печеночной недостаточностью. Невирапин не следует назначать пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. (**см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ; КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, Фармакокинетика у особых групп населения: печеночная недостаточность**).

Продолжительность клинического эффекта от антиретровирусной терапии может быть ограничена. У пациентов, получающих невирапин или любую другую антиретровирусную терапию, могут продолжаться развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-1-инфекции, поэтому они должны находиться под тщательным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с сопутствующими ВИЧ-1 заболеваниями.

При назначении невирапина в рамках антиретровирусной терапии перед началом лечения необходимо ознакомиться с полной информацией о каждом терапевтическом компоненте.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ Ламивудин, Ставудин и Невирапин Таблетки:

Таблетки Ламивудин, Ставудин и Невирапин предназначены только для приема внутрь.

Пациентов следует информировать о важности регулярного приема ламивудина, ставудина и невирапина в таблетках и во избежание пропуска доз.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках не являются лекарством от ВИЧ-1 и что они могут продолжать приобретать заболевания, связанные с инфекцией ВИЧ-1, включая условно-патогенные инфекции. Им следует сообщить, что эта комбинированная терапия не снижает риск передачи ВИЧ-1 другим людям при половом контакте или заражении кровью.

Пациентам следует рекомендовать оставаться под наблюдением врача при использовании таблеток ламивудин, ставудин и невирапин.

Пациентов следует информировать о том, что у пациентов, получающих антиретровирусную терапию, может происходить перераспределение или накопление жира в организме, и что причина и долгосрочные последствия для здоровья этих состояний в настоящее время неизвестны.

Пациентов следует проинформировать о необходимости ежедневного приема ламивудина, ставудина и невирапина в таблетках. Пациентам не следует изменять дозу без консультации с врачом. В случае пропуска дозы пациенту следует принять следующую дозу как можно скорее. Однако, если доза пропущена, пациенту не следует удваивать следующую дозу. Пациентам следует рекомендовать сообщать своему врачу об использовании любых других лекарств.

Ламивудин

Пациентам следует сообщить, что ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках содержат более высокую дозу того же активного ингредиента (ламивудина), что и таблетки EPIVIR-HBV и раствор для приема внутрь. Если принято решение о включении ламивудина в схему лечения ВИЧ-инфекции у пациента с двойной инфекцией ВИЧ и ВГВ, следует использовать дозировку ламивудина в комбинированных таблетках ламивудина, ставудина и невирапина (не EPIVIR-HBV).

Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ должны быть проинформированы о том, что в некоторых случаях после прекращения лечения ламивудином наблюдалось ухудшение состояния печени. Пациентам следует рекомендовать обсудить любые изменения в режиме со своим врачом. Пациентов следует информировать о том, что долгосрочные эффекты ламивудина в настоящее время неизвестны.

Родителям или опекунам следует рекомендовать наблюдать за педиатрическими пациентами на наличие признаков и симптомов панкреатита.

Пациентов следует информировать о том, что у пациентов, получающих антиретровирусную терапию, может происходить перераспределение или накопление жира в организме, и что причина и долгосрочные последствия для здоровья этих состояний в настоящее время неизвестны.

Ставудин:

Пациентов следует информировать о важности раннего выявления симптомов симптоматической гиперлактатемии или синдрома лактоацидоза, которые включают необъяснимую потерю веса, дискомфорт в животе, тошноту, рвоту, утомляемость, одышку и двигательную слабость. Пациенты, у которых развиваются эти симптомы, должны немедленно обратиться за медицинской помощью. Может потребоваться прекращение терапии ставудином.

Пациентов следует информировать о том, что серьезной токсичностью ставудина является периферическая невропатия. Пациенты должны знать, что периферическая невропатия проявляется онемением, покалыванием или болью в руках или ногах, и что об этих симптомах следует сообщать своему врачу. Пациентов следует проинформировать о том, что периферическая невропатия чаще всего возникает у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции или периферической нейропатией в анамнезе, и что в случае развития токсичности может потребоваться прекращение приема ставудина.

Лица, осуществляющие уход за детьми, получающими терапию ставудином, должны быть проинструктированы относительно выявления и сообщения о периферической нейропатии.

Невирапин:

Пациенты должны быть проинформированы о возможности тяжелых заболеваний печени или кожных реакций, связанных с невирапином, которые могут привести к смерти. Пациенты, у которых развиваются признаки или симптомы заболевания печени или тяжелые кожные реакции, должны быть проинструктированы о прекращении приема невирапина и немедленном обращении за медицинской помощью, включая проведение лабораторного мониторинга. Симптомы заболевания печени включают утомляемость, недомогание, анорексию, тошноту, желтуху, ахолический стул, болезненность печени или гепатомегалию. Симптомы тяжелых кожных реакций или реакций гиперчувствительности включают сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, общее недомогание, утомляемость, мышечные или суставные боли, волдыри, поражение полости рта, конъюнктивит, отек лица и/или гепатит.

Интенсивный клинический и лабораторный мониторинг, включая функциональные пробы печени, необходим в течение первых 18 недель терапии невирапином для выявления потенциально опасной для жизни гепатотоксичности и кожных реакций. Однако после этого периода может развиваться заболевание печени, поэтому на протяжении всего лечения невирапином следует продолжать частые наблюдения. Особая бдительность необходима в течение первых 6 недель терапии, которые являются периодом наибольшего риска печеночных явлений и кожных реакций. Пациентам с признаками и симптомами гепатита следует прекратить прием невирапина и немедленно обратиться к врачу. Если прием невирапина прекращен из-за гепатотоксичности, не возобновляйте его. Пациенты, особенно женщины, с повышенным количеством клеток CD4+ в начале терапии невирапином (>250 клеток/мкл. у женщин и >400 клеток/мм³ у мужчин) имеют значительно более высокий риск развития симптоматических нарушений со стороны печени, часто связанных с сыпью. Пациентов следует информировать о том, что коинфекция гепатитом В или С и/или повышение показателей функциональных проб печени в начале терапии невирапином связаны с повышенным риском более поздних симптоматических явлений (через 6 недель и более после начала приема невирапина) и бессимптомного увеличения АСТ или АЛТ (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, Нежелательные явления со стороны печени).

Большинство высыпаний, связанных с невирапином, возникают в течение первых 6 недель после начала терапии. Пациенты должны быть проинструктированы о том, что при появлении сыпи в течение двухнедельного вводного периода не следует повышать дозу невирапина до тех пор, пока сыпь не исчезнет. У любого пациента с сыпью следует немедленно оценить функцию печени. Пациентам с тяжелой сыпью или реакциями гиперчувствительности следует немедленно прекратить прием невирапина и обратиться к врачу. Не следует возобновлять прием невирапина после тяжелой кожной сыпи или реакции гиперчувствительности. Женщины, как правило, подвержены более высокому риску развития сыпи, связанной с невирапином.

Оральные контрацептивы и другие гормональные методы контроля рождаемости не следует использовать в качестве единственного метода контрацепции у женщин, принимающих невирапин, поскольку невирапин может снижать уровень этих препаратов в плазме. Кроме того, при использовании пероральных контрацептивов для гормональной регуляции во время терапии невирапином следует контролировать терапевтический эффект гормональной терапии (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ).

Основываясь на известном метаболизме метадона, невирапин может снижать концентрацию метадона в плазме за счет усиления его метаболизма в печени. Сообщалось о синдроме отмены наркотиков у пациентов, одновременно получавших невирапин и метадон. Пациенты, получающие метадон и начинающие терапию невирапином, должны находиться под наблюдением на предмет признаков синдрома отмены и соответственно корректироваться доза метадона.

Невирапин может взаимодействовать с некоторыми препаратами; поэтому пациентам следует рекомендовать сообщать своему врачу об использовании любых других рецептурных, безрецептурных лекарств или растительных продуктов, особенно зверобоя.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Ламивудин

Ламивудин выводится преимущественно с мочой за счет активной секреции органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействия с другими препаратами, назначаемыми одновременно, особенно если их основным путем выведения является активная почечная секреция через органическую катионную транспортную систему (например, триметоприм).

TMP 160 мг/SMX 800 мг один раз в день повышает экспозицию ламивудина (AUC) на 44% (см. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ). Не рекомендуется изменять дозу обоих препаратов. Нет информации о влиянии на фармакокинетику ламивудина более высоких доз TMP/SMX, таких как те, которые используются для лечения *Пневмоцистная пневмония*. Отсутствуют данные о взаимодействии с другими препаратами, механизмы почечного клиренса которых сходны с таковыми у ламивудина.

Ламивудин и зальцитабин могут ингибировать внутриклеточное фосфорилирование друг друга. Поэтому применение ламивудина в комбинации с зальцитабином не рекомендуется.

Ставудин

(смотрите также **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**). Зидовудин конкурентно ингибирует внутриклеточное фосфорилирование ставудина. Поэтому следует избегать применения зидовудина в комбинации со ставудином.

В пробирке данные показывают, что фосфорилирование ставудина также ингибируется в соответствующих концентрациях доксорубицином и рибавирином. Клиническое значение этих *пробирке* взаимодействия неизвестны; поэтому одновременное применение ставудина с любым из этих препаратов следует проводить с осторожностью.

Невирапин

Невирапин в основном метаболизируется в печени через изоферменты цитохрома P450, 3A4 и 2B6. Известно, что невирапин является индуктором этих ферментов. В результате препараты, которые метаболизируются этими ферментными системами, могут иметь более низкие, чем ожидалось, уровни в плазме при совместном применении с невирапином.

Конкретные фармакокинетические изменения, происходящие при одновременном применении невирапина и других препаратов, перечислены в таблице 3 «КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ». по результатам исследований лекарственного взаимодействия, проведенных на ВИЧ-1 серопозитивных субъектах, если не указано иное.

В дополнение к установленным лекарственным взаимодействиям могут существовать потенциальные фармакокинетические взаимодействия между невирапином и другими классами препаратов, которые метаболизируются системой цитохрома P450. Эти потенциальные лекарственные взаимодействия перечислены в Таблице 5. Хотя специальные исследования лекарственных взаимодействий с ВИЧ-1 серопозитивными субъектами для классов препаратов, перечисленных в Таблице 5, не проводились, при совместном применении этих препаратов может потребоваться дополнительный клинический мониторинг.

The *in vitro* взаимодействие между невирапином и антиромботическим средством варфарином является сложным. В результате при одновременном приеме этих препаратов уровни варфарина в плазме могут измениться, что может привести к увеличению времени свертывания крови. При совместном применении варфарина с невирапином следует часто контролировать уровень антикоагулянтов.

Таблица 4: Установленные лекарственные взаимодействия: изменение дозы или режима может быть рекомендовано на основании исследований лекарственного взаимодействия (см. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, Таблицу 1 для величины взаимодействия)		
Название препарата	Влияет на Концентрация Невирапин или Сопутствующий препарат	Клинический комментарий
Кларитромицин	↓ Кларитромицин ↑14-ОН кларитромицин	Невирапин значительно снижал воздействие кларитромицина; однако метаболит 14-ОН концентрации были повышены. Поскольку активный метаболит кларитромицина имеет сниженную активность в отношении комплекса <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , общая активность в отношении этого патогена может быть изменена. Альтернативы кларитромицину, такие как азитромицин, должны быть считается .
Эфавиренц	↓ Эфавиренц	Соответствующие дозы для этой комбинации не установлены.
Этинил эстрадиол	↓ Этинилэстрадиол	Оральные контрацептивы и другие гормональные

и норэтиндрон	↓ Норэтиндрон	методы контроля над рождаемостью не должны использоваться в качестве единственного метода контрацепции у женщин, принимающих невирапин, поскольку невирапин может снижать уровень этих препаратов в плазме. Рекомендуется альтернативный или дополнительный метод контрацепции.
Флуконазол	↑ Невирапин	Из-за риска повышенного воздействия невирапина следует соблюдать осторожность при одновременном применении и тщательно наблюдать за пациентами на предмет нежелательных явлений, связанных с невирапином.
Индинавир	↓ Индинавир	Соответствующие дозы для этой комбинации не установлены, но может потребоваться увеличение дозы индинавира.
Кетоконазол	↓ Кетоконазол	Невирапин и кетоконазол не следует назначать одновременно, поскольку снижение концентрации кетоконазола в плазме крови может снизить эффективность препарата.
Лопинавир/ритонавир	↓ Лопинавир	В комбинации с невирапином рекомендуется увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 533/133 мг два раза в сутки во время еды.
метадон	↓ Метадона	Уровни метадона могут быть снижены; могут потребоваться повышенные дозы для предотвращения симптомов опиатов вывод. Пациенты, получающие метадон и начинающие терапию невирапином, должны находиться под наблюдением на предмет признаков синдрома отмены и соответственно корректироваться доза метадона.
Нелфинавир	↓ Нелфинавир M8 Метаболит	Подходящая доза нелфинавира в комбинации с невирапином с точки зрения безопасности и эффективности не установлена.
	↓ Нелфинавир Смин.	

Рифабутин	↑ Рифабутин	Концентрации рифабутина и его метаболитов были умеренно повышены. Однако из-за высокой межсубъектной вариабельности у некоторых пациентов может наблюдаться значительное увеличение экспозиции рифабутина и может быть повышен риск токсичности рифабутина. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном администрировании.
Рифампин	↓ Невирапин	Невирапин и рифампин не следует назначать одновременно, поскольку снижение концентрации невирапина в плазме крови может снизить эффективность препарата. Врачи, нуждающиеся в лечении пациентов с сочетанной инфекцией туберкулеза и использующие схему, содержащую невирапин, могут вместо этого использовать рифабутин.
Саквинавир	↓ Саквинавир	Соответствующие дозы для этой комбинации не установлены, но может потребоваться увеличение дозы саквинавира.

«Основано на сообщениях о наркотическом абстинентном синдроме у пациентов, одновременно получавших невирапин и метадон, и данных о снижении концентрации метадона в плазме.

Таблица 5: Возможные лекарственные взаимодействия: использовать с осторожностью, может потребоваться коррекция дозы совместно вводимого препарата из-за возможного снижения клинического эффекта	
Примеры препаратов, концентрация которых в плазме может быть снижена при одновременном применении с невирапином	
Класс наркотиков	Примеры наркотиков
Антиаритмические средства	Амиодарон, дизопирамид, лидокаин
Противосудорожные препараты	Карбамазепин, клоназепам, этосуксимид
Противогрибковые препараты	Итраконазол
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем, нифедипин, верапамил
Химиотерапия рака	Циклофосфамид
Алкалоиды спорыньи	Эрготамин
Иммунодепрессанты	Циклоспорин, такролимус, сиролимус
Агенты подвижности	Цизаприд
Агонисты опиатов	фентанил

Примеры препаратов, концентрация которых в плазме может повышаться при одновременном применении с невирапином	
Антитромботические средства	Варфарин Потенциальное влияние на антикоагулянты. Рекомендуется контролировать уровень антикоагулянтов.

КАНЦЕРОГЕНЕЗ, МУТАГЕНЕЗ, НАРУШЕНИЕ фертильности Ламивудин: Длительные исследования канцерогенности ламивудина на мышах и крысах не выявили признаков канцерогенного потенциала при воздействии в 10 раз (мыши) и в 58 раз (крысы) по сравнению с дозами, наблюдаемыми у людей при рекомендуемой терапевтической дозе для ВИЧ-инфекции. Ламивудин не проявлял активности в скрининге микробной мутагенности или в *пробирке* анализ трансформации клеток, но показал слабую в *пробирке* мутагенная активность в цитогенетическом анализе с использованием культивируемых лимфоцитов человека и в анализе мышинной лимфомы. Однако ламивудин не показал признаков в *естественных условиях* генотоксическая активность у крыс при пероральном приеме доз до 2000 мг/кг, уровень в плазме крови в 35-45 раз выше, чем у людей при рекомендуемой дозе для ВИЧ-инфекции. В исследовании репродуктивной функции ламивудин, вводимый крысам в дозах до 4000 мг/кг/день, вызывая уровни в плазме в 47-70 раз выше, чем у людей, не выявил признаков нарушения фертильности и влияния на выживаемость, рост и развитие. к отлучению потомства.

Ставудин: В 2-летних исследованиях канцерогенности на мышах и крысах ставудин не канцерогенен в дозах, которые вызывали воздействие (AUC) в 39 и 168 раз соответственно по сравнению с воздействием на человека при рекомендуемой клинической дозе. Доброкачественные и злокачественные опухоли печени у мышей и крыс и злокачественные опухоли мочевого пузыря у самцов крыс возникали при уровнях воздействия в 250 (мыши) и 732 (крысы) раз по сравнению с воздействием на человека при рекомендуемой клинической дозе.

Ставудин не оказывал мутагенного действия в анализах Эймса, обратной мутации *E. coli* или прямой генетической мутации клеток млекопитающих CHO/HGPRT с метаболической активацией и без нее. Ставудин дал положительные результаты в *пробирке* анализы кластогенеза лимфоцитов человека и фибробластов мыши, а также в *естественных условиях* микроядерный тест на мышах. в *пробирке* В анализах ставудин повышал частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека (концентрация от 25 до 250 мкг/мл, без метаболической активации) и увеличивал частоту трансформированных очагов в клетках фибробластов мыши (концентрация от 25 до 2500 мкг/мл, с и без метаболической активации). метаболическая активация). в *естественных условиях* микроядерного анализа, ставудин был кластогенным в клетках костного мозга после перорального введения ставудина мышам в дозах от 600 до 2000 мг/кг/день в течение 3 дней. Никаких признаков нарушения фертильности не наблюдалось у крыс с экспозицией (на основе *Stax*) в 216 раз выше, чем при клинической дозе 1 мг/кг/день.

Невирапин: Длинная-Были проведены долгосрочные исследования канцерогенности невирапина на мышах и крысах. Мышам вводили 0, 50, 375 или 750 мг/кг/день в течение двух лет. Гепатоцеллюлярные аденомы и карциномы были увеличены при всех дозах у мужчин и при двух высоких дозах у женщин. В исследованиях, в которых крысам вводили невирапин в дозах 0, 3,5, 17,5 или 35 мг/кг/сут в течение двух лет, наблюдалось увеличение числа гепатоцеллюлярных аденом у самцов при всех дозах и у самок при высоких дозах. Системное воздействие (на основе

на AUC) при всех дозах в двух исследованиях на животных были ниже, чем у людей при дозе 200 мг два раза в день. Механизм канцерогенного потенциала неизвестен. Тем не менее, в генетических токсикологических исследованиях невирапин не показал признаков мутагенной или кластогенной активности. *в пробиркеа также в естественных условиях исследования.* К ним относятся микробные анализы на генные мутации (Эймс: штаммы сальмонеллы *и кишечная палочка*), анализ мутаций гена клеток млекопитающих (CHO/HGPRT), цитогенетические анализы с использованием клеточной линии яичника китайского хомяка и анализ микроядер костного мозга мыши после перорального введения. Учитывая отсутствие генотоксической активности невирапина, значимость гепатоцеллюлярных новообразований у мышей и крыс, получавших невирапин, для человека неизвестна. В исследованиях репродуктивной токсикологии признаки нарушения фертильности наблюдались у самок крыс при дозах, обеспечивающих системное воздействие, исходя из AUC, примерно эквивалентных рекомендуемой клинической дозе невирапина.

БЕРЕМЕННОСТЬ: Категория беременности C

Ламивудин, ставудин и невирапин относятся к категории C. Адекватных и строго контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось. Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск.

Ламивудин: Исследования репродукции были проведены на крысах и кроликах при пероральном введении доз до 4000 мг/кг/день и 1000 мг/кг/день соответственно, при этом уровень в плазме примерно в 35 раз превышал дозу ВИЧ для взрослых. Признаков тератогенного действия ламивудина не наблюдалось. Свидетельства ранней гибели эмбрионов наблюдались у кроликов при уровнях воздействия, аналогичных наблюдаемым у людей, но не было признаков этого эффекта у крыс при уровнях воздействия, в 35 раз превышающих уровни воздействия на человека. Исследования на беременных крысах и кроликах показали, что ламивудин передается плоду через плаценту.

В 2 клинических исследованиях, проведенных в Южной Африке, фармакокинетические измерения проводились на образцах беременных женщин, получавших ламивудин, начиная с 38-й недели беременности (10 женщин, получавших 150 мг ламивудина два раза в день в комбинации с зидовудином, и 10 женщин, получавших ламивудин 300 мг два раза в день без лечения). другие антиретровирусные препараты) или начиная с 36-й недели беременности (16 женщин, получавших ламивудин по 150 мг два раза в день в комбинации с зидовудином). Эти исследования не были разработаны или рассчитаны на предоставление информации об эффективности. Фармакокинетика ламивудина у беременных была аналогична фармакокинетике после рождения и у небеременных взрослых. Концентрации ламивудина в образцах материнской, неонатальной и пуповинной сыворотки в целом были одинаковыми. В подгруппе субъектов, у которых образцы амниотической жидкости были получены после естественного разрыва плодных оболочек, концентрация ламивудина в амниотической жидкости варьировала от 1,2 до 2,5 мкг/мл (150 мг два раза в день) и от 2,1 до 5,2 мкг/мл (300 мг два раза в день). и, как правило, более чем в 2 раза превышали уровни материнской сыворотки. См. раздел ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ для получения ограниченной информации о безопасности на поздних сроках беременности, полученной в этих исследованиях. Ламивудин следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза превышает риски.

Ставудин: Исследования репродукции были проведены на крысах и кроликах с воздействием (на основе С Максимум) в 399 и 183 раза соответственно выше, чем при клинической дозе 1 мг/кг/сут, и не выявили признаков тератогенности. Частота встречаемости у плодов обычных скелетных вариаций, неоссифицированной или неполной оссификации грудины, увеличивалась у крыс при воздействии на человека в 399 раз, в то время как при воздействии на человека в 216 раз не наблюдалось никакого эффекта. Небольшая постимплантационная потеря была отмечена при 216-кратном воздействии на человека, а отсутствие эффекта было отмечено при примерно 135-кратном воздействии на человека. Увеличение ранней неонатальной смертности крыс (от рождения до 4-дневного возраста) произошло при 399-кратном воздействии на человека, в то время как выживаемость новорожденных не пострадала при примерно 135-кратном воздействии на человека. Исследование на крысах показало, что ставудин передается плоду через плаценту. Концентрация в тканях плода составляла примерно половину концентрации в материнской плазме. Исследования репродукции животных не всегда предсказывают реакцию человека.

Адекватных и хорошо контролируемых исследований ставудина у беременных женщин не проводилось. Ставудин следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск.

Сообщалось о фатальном лактоацидозе у беременных женщин, получавших комбинацию ставудина и диданозина с другими антиретровирусными препаратами. Неясно, увеличивает ли беременность риск развития лактоацидоза/синдрома стеатоза печени у небеременных лиц, получающих аналоги нуклеозидов. Медицинские работники, ухаживающие за ВИЧ-инфицированными беременными женщинами, получающими ставудин, должны быть готовы к ранней диагностике лактоацидоза/синдрома стеатоза печени.

Невирапин: В репродуктивных исследованиях, проведенных на беременных крысах и кроликах, не было обнаружено наблюдаемой тератогенности. У крыс значительное снижение массы тела плода наблюдалось при дозах, обеспечивающих системное воздействие примерно на 50 % выше, исходя из AUC, чем наблюдаемое при рекомендуемой клинической дозе для человека.

Дозы на материнском уровне и на уровне развития, не вызывающие наблюдаемого эффекта, у крыс и кроликов вызывали системное воздействие, приблизительно эквивалентное или примерно на 50% выше, соответственно, по сравнению с рекомендуемой суточной дозой для человека, основанной на AUC.

Сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, в том числе с летальным исходом, у беременных женщин, получавших постоянную терапию невирапином в рамках комбинированного лечения ВИЧ-1-инфекции. Неясно, увеличивает ли беременность уже повышенный риск, наблюдаемый у небеременных женщин (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ).

КОРМЯЩИЕ МАТЕРИ

Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют ВИЧ-инфицированным матерям не кормить грудью своих детей, чтобы избежать риска постнатальной передачи ВИЧ-инфекции.. Кроме того, из-за возможности серьезных побочных реакций у грудных детей матерей следует проинструктировать не кормить грудью, если они получают ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках.

Ламивудин: исследование на лактирующих крысах, которым вводили ламивудин в дозе 45 мг/кг, показало, что концентрация ламивудина в молоке была немного выше, чем в плазме. Ламивудин

также выделяется с грудным молоком. Образцы грудного молока, полученные от 20 матерей, получавших монотерапию ламивудином (300 мг два раза в день) или комбинированную терапию (150 мг ламивудина два раза в день и 300 мг зидовудина два раза в день), имели измеряемые концентрации ламивудина.

Ставудин: Исследования на лактирующих крысах показали, что ставудин выделяется с молоком. Хотя неизвестно, выделяется ли ставудин с грудным молоком, существует вероятность побочных эффектов ставудина у грудных детей.

Невирапин: Невирапин выделяется с грудным молоком.

ПЕДИАТРИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ:

Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках рекомендуются детям > 12 лет и весом ≥ 50 кг.

ГЕРИАТРИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ:

Клинические исследования ламивудина, ставудина и невирапина не включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить, реагируют ли они иначе, чем более молодые пациенты. В общем, выбор дозы для пожилых пациентов должен быть осторожным, отражая большую частоту снижения функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания или другую лекарственную терапию. Поскольку ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках представляют собой комбинацию с фиксированной дозой, ее не следует назначать пациентам, которым требуется снижение дозы, или пациентам с почечной недостаточностью с CrCL <50 мл/мин.

Ставудин

Поскольку у пожилых пациентов более вероятно снижение функции почек, может быть полезным контролировать функцию почек.

В программе расширенного доступа к монотерапии для пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции периферическая невропатия или периферические нейропатические симптомы наблюдались у 15/40 (38%) пожилых пациентов, получавших 40 мг дважды в день, и у 8/51 (16%) пожилых пациентов, получавших 20 мг дважды в день. повседневная. Из примерно 12 000 пациентов, включенных в программу расширенного доступа, периферическая невропатия или периферические нейропатические симптомы развились у 30% пациентов, получавших 40 мг два раза в день, и у 25% пациентов, получавших 20 мг два раза в день. Пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков и симптомов периферической невропатии.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ

При применении ламивудина, ставудина и невирапина в таблетках можно ожидать нежелательных явлений при применении ламивудина, ставудина и невирапина. Нежелательные явления, о которых сообщалось при применении ламивудина, ставудина и невирапина, представлены ниже.

Ламивудин (Взрослые люди)

Клинические испытания при ВИЧ: Отдельные клинические нежелательные явления с частотой $\geq 5\%$ при терапии ламивудином в дозе 150 мг два раза в сутки плюс РЕТРОВИР в дозе 200 мг 3 раза в сутки по сравнению с зидовудином перечислены в таблице 6.

Таблица 6: Отдельные клинические нежелательные явления ($\geq 5\%$ частота) в четырех контролируемых клинических испытаниях		
Неблагоприятное событие	Ламивудин 150 мг Дважды в день плюс РЕТРОВИР (n = 251)	РЕТРОВИР * (n = 230)
Тело в целом		
Головная боль	35%	27%
Недомогание и усталость	27%	23%
Лихорадка или озноб	10%	12%
Пищеварительный		
Тошнота	33%	29%
Диарея	18%	22%
Тошнота и рвота	13%	12%
Анорексия и/или снижение аппетита	10%	7%
Боль в животе	9%	11%
Брюшные судороги	6%	3%
Диспепсия	5%	5%
Нервная система		
невропатия	12%	10%
Бессонница и другие нарушения сна	11%	7%
Головокружение	10%	4%
Депрессивные расстройства	9%	4%
респираторный		
Носовые признаки и симптомы	20%	11%
Кашель	18%	13%
Кожа		
Кожные высыпания	9%	6%
Опорно-двигательный аппарат		
Скелетно-мышечная боль	12%	10%
Миалгия	8%	6%
Артралгия	5%	5%

* Либо монотерапия зидовудином, либо зидовудин в комбинации с зальцитабином.

Типы и частота клинических нежелательных явлений, о которых сообщалось у пациентов, получавших ламивудин в дозе 300 мг один раз в сутки или ламивудин в дозе 150 мг два раза в сутки (в комбинированных схемах из 3 препаратов в EPV20001 и EPV40001), были схожими. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах лечения были тошнота, головокружение, утомляемость и/или недомогание, головная боль, сновидения, бессонница и другие нарушения сна, а также кожная сыпь.

Панкреатит наблюдался у 9 из 2613 взрослых пациентов (0,3%), получавших ламивудин в контролируемых клинических исследованиях EPV20001, NUCA3001, NUCB3001, NUCA3002, NUCB3002 и B3007.

Отдельные лабораторные отклонения, наблюдаемые во время терапии, обобщены в таблице 7.

Таблица 7. Частота отдельных отклонений лабораторных показателей у взрослых в четырех 24-недельных суррогатных исследованиях конечной точки и клиническом исследовании конечной точки				
Тест (Пороговый уровень)	24-недельная суррогатная конечная точка Исследования *		Клиническая конечная точка Исследование *	
	Ламивудин ПЛЮС РЕТРОВИР	РЕТРОВИР **/*	Ламивудин ПЛЮС Текущий Терапия	Плацебо плюс Текущий Терапия**/**
Абсолютное количество нейтрофилов (<750/мм ³)	7,2%	5,4%	15%	13%
Гемоглобин (<8 г/дл)	2,9%	1,8%	2,2%	3,4%
Тромбоциты (<50 000/мм ³)	0,4%	1,3%	2,8%	3,8%
АЛТ (> 5 × ВГН)	3,7%	3,6%	3,8%	1,9%
АСТ (> 5 × ВГН)	1,7%	1,8%	4%	2,1%
Билирубин (> 2,5 × ВГН)	0,8%	0,4%	нет данных	нет данных
Амилаза (> 2 × ВГН)	4,2%	1,5%	2,2%	1,1%

* Средняя продолжительность исследования составила 12 месяцев.

**/*-Либо монотерапия зидовудином, либо зидовудин в комбинации с залцитабином.

/-Текущая терапия включала либо зидовудин, либо зидовудин плюс диданозин, либо зидовудин плюс залцитабин.

ВГН = верхний предел нормы.

НД = Не выполнено.

В небольших неконтролируемых исследованиях, в которых беременным женщинам давали ламивудин отдельно или в комбинации с зидовудином, начиная с последних нескольких недель беременности (см. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Беременность), сообщалось о нежелательных явлениях, включая анемию, инфекции мочевыводящих путей и осложнения родов и родоразрешения. В постмаркетинговом опыте сообщалось о нарушениях функции печени и панкреатите у женщин, получавших ламивудин в комбинации с другими антиретровирусными препаратами во время беременности. Неизвестно, изменяются ли риски нежелательных явлений, связанных с ламивудином, у беременных женщин по сравнению с другими ВИЧ-инфицированными пациентами.

Частота отдельных отклонений лабораторных показателей у пациентов, получавших ламивудин в дозе 300 мг 1 раз в сутки или ламивудин в дозе 150 мг 2 раза в сутки (в схемах из 3 препаратов), была одинаковой.

Ламивудин у пациентов с хроническим гепатитом В В клинических испытаниях при хроническом гепатите В использовалась более низкая доза ламивудина (100 мг в день), чем доза, используемая для лечения ВИЧ. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении ламивудина по сравнению с плацебо были инфекции уха, носа и горла (25% против 21%); недомогание и усталость (24% против 28%); и головная боль (21%

против 21%) соответственно. Наиболее частыми отклонениями лабораторных показателей, о которых сообщалось при применении ламивудина, были повышенный уровень АЛТ, повышенный уровень липазы в сыворотке, повышенный уровень КФК и повышение показателей функциональных проб печени после лечения. Также сообщалось о появлении вирусных мутантов HBV во время лечения ламивудином, связанном со снижением чувствительности к лекарственным препаратам и уменьшением ответа на лечение (см. также ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ и МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ). Пожалуйста, ознакомьтесь с полной информацией о назначении таблеток EPIVIR-HBV и раствора для приема внутрь для получения дополнительной информации.

Наблюдается во время клинической практики

В дополнение к нежелательным явлениям, о которых сообщалось в ходе клинических испытаний, во время пострегистрационного применения ламивудина были выявлены следующие явления. Поскольку о них сообщается добровольно из популяции неизвестного размера, оценить частоту невозможно. Эти события были выбраны для включения из-за сочетания их серьезности, частоты сообщений или потенциальной причинно-следственной связи с ламивудином.

Тело в целом: Перераспределение/накопление жира в организме (см. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Перераспределение жира).

Пищеварительный: Стоматит.

Эндокринные и метаболические:

Гипергликемия. *Общий:* Слабость.

Гемические и лимфатические: Анемия (в том числе чистая эритроцитарная аплазия и тяжелые анемии, прогрессирующие на терапии), лимфаденопатия, спленомегалия.

Печень и поджелудочная железа: молочнокислый ацидоз и стеатоз печени, панкреатит, обострение гепатита В после лечения (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ и МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ).

Гиперчувствительность: Анафилаксия, крапивница.

Опорно-двигательный аппарат: Мышечная слабость, повышение уровня КФК, рабдомиолиз. *Нервный:* парестезии, периферическая невропатия. *респираторный* Аномальные дыхательные шумы/хрипы. *Кожа:* Алопеция, сыпь, зуд.

Ставудин (Взрослые люди)

У пациентов, получавших ставудин в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, возник фатальный лактоацидоз. Пациентам с подозрением на лактоацидоз следует немедленно приостановить терапию ставудином. Для пациентов с подтвержденным лактоацидозом следует рассмотреть возможность окончательного прекращения приема ставудина.

Терапия ставудином редко ассоциировалась с двигательной слабостью, возникающей преимущественно на фоне лактоацидоза. При развитии двигательной слабости прием ставудина следует прекратить.

Терапия ставудином также связана с развитием периферической сенсорной невропатии, которая может быть тяжелой, дозозависимой и чаще возникает у пациентов, получающих лечение другими препаратами, вызывающими невропатию (включая диданозин), у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией или у пациентов, у которых ранее была периферическая невропатия.

Пациентов следует контролировать на предмет развития невропатии, которая обычно проявляется онемением, покалыванием или болью в стопах или руках. Периферическая невропатия, связанная с ставудином, может разрешиться, если терапия будет прекращена в кратчайшие сроки. В некоторых случаях,

симптомы могут временно ухудшиться после прекращения терапии. Если симптомы исчезают полностью, пациенты могут терпеть возобновление лечения в половине дозы (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА). Если невропатия рецидивирует после возобновления лечения, следует рассмотреть возможность окончательного прекращения приема ставудина.

При применении ставудина в сочетании с другими препаратами с аналогичной токсичностью частота нежелательных явлений может быть выше, чем при применении только ставудина. Панкреатит, периферическая невропатия и нарушения функции печени чаще возникают у пациентов, получающих комбинацию ставудина и диданозина с гидроксимочевинной или без нее. Смертельный панкреатит и гепатотоксичность могут чаще возникать у пациентов, получавших ставудин в комбинации с диданозином и гидроксимочевинной (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ и МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ).

Отдельные клинические нежелательные явления, которые наблюдались у взрослых пациентов, получавших ставудин в контролируемом исследовании монотерапии, представлены в таблице 8.

Таблица 8: Отдельные клинические нежелательные явления в исследовании монотерапии^a		
	Процент (%)	
Неблагоприятные события	Ставудин ^b (40 мг дважды в день) (n=412)	Зидовудин (200 мг 3 раза в день) (n=402)
Головная боль	54	49
Диарея	50	44
Периферический неврологический Симптомы/невропатия	52	39
Сыпь	40	35
Тошнота и рвота	39	44

^aЛюбая тяжесть, независимо от связи с исследуемым препаратом.

^bСредняя продолжительность терапии ставудином = 79 недель; средняя продолжительность терапии зидовудином = 53 недели.

Панкреатит наблюдался у 3 из 412 взрослых пациентов, получавших ставудин в контролируемом исследовании монотерапии.

Отдельные клинические нежелательные явления, которые произошли у взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, получавших ставудин, из двух контролируемых комбинированных исследований, представлены в таблице 9.

Таблица 9: Отдельные клинические нежелательные явления в исследованиях комбинированной терапии		
	Процент (%)	
	Исследование 1 ^a	Исследование 2 ^b

Неблагоприятные события	Ставудин + ламивудин+ индинавир (n=100c)	Зидовудин+ ламивудин+ индинавир (n=102)	Ставудин + диданозин+ indinavir (n=102c)	Зидовудин+ ламивудин+ индинавир (n=103)
Тошнота	43	63	53	67
Диарея	34	16	45	39
Головная боль	25	26	46	37
Сыпь	18	13	30	18
Рвота	18	33	30	35
Периферический неврологический Симптомы/невропатия	8	7	21	10

«Любая степень тяжести, независимо от отношения к режиму исследования»

«В исследовании 2 сравнивали две тройные комбинированные схемы у 205 пациентов, ранее не получавших лечения. Пациенты получали либо ставудин (40 мг два раза в день) плюс диданозин плюс индинавир, либо зидовудин плюс ламивудин плюс индинавир.

«Продолжительность терапии ставудином = 48 недель.

Панкреатит со смертельным исходом наблюдался у пациентов, получавших ставудин плюс диданозин, с гидроксимочевинной или без нее, в контролируемых клинических исследованиях и в постмаркетинговых отчетах.

Отдельные отклонения лабораторных показателей, о которых сообщалось в контролируемом исследовании монотерапии, представлены в таблице 10.

Таблица 10: Отдельные отклонения лабораторных показателей у взрослых в исследовании монотерапии ^{a, б}		
Параметр	Процент (%)	
	Ставудин (40 мг два раза в день) (n=412)	Зидовудин (200 мг 3 раза в день) (n=402)
АСТ (SGOT) (> 5 x ULN)	11	10
АЛТ (SGPT) (> 5 x ULN)	13	11
Амилаза ($\geq 1,4$ x ВГН)	14	13

«Данные представлены для пациентов, для которых были выполнены лабораторные оценки»

«Средняя продолжительность терапии ставудином = 79 недель; средняя продолжительность терапии зидовудином = 53 недели. ВГН = верхняя граница нормы.

Отдельные лабораторные отклонения, о которых сообщалось в двух контролируемых комбинированных исследованиях, представлены в таблицах 11 и 12.

Таблица 11: Отдельные отклонения лабораторных показателей в двух исследованиях комбинированной терапии (3-4 классы)	
	Процент (%)

Параметр	Исследование 1		Исследование 2	
	Ставудин + ламивудин+ индинавир (n=100)	Зидовудин+ ламивудин+ индинавир (n=102)	Ставудин + диданозин+ индинавир (n=102)	Зидовудин+ ламивудин+ индинавир (n=103)
Билирубин (>2,6 x ВГН)	7	6	16	8
АСТ (SGOT) (>5 x ВГН)	5	2	7	7
АЛТ (SGPT) (>5 x ВГН)	6	2	8	5
ГГТ (>5 x ВГН)	2	2	5	2
Липаза (>2 x ВГН)	6	3	5	5
Амилаза (>2 x ВГН)	4	<1	8	2

ВГН = верхний предел нормы.

Таблица 12: Отдельные лабораторные отклонения в 2 исследованиях комбинированной терапии (все степени)				
Параметр	Процент (%)			
	Исследование 1		Исследование 2	
	Ставудин + ламивудин+ индинавир (n=100)	Зидовудин+ ламивудин+ индинавир (n=102)	Ставудин + диданозин+ индинавир (n=102)	Зидовудин+ ламивудин+ индинавир (n=103)
Общий Билирубин	65	60	68	55
АСТ (СГОТ)	42	20	53	20
АЛТ (СГПТ)	40	20	50	18
ГГТ	15	8	28	12
Липаза	27	12	26	19
Амилаза	21	19	31	17

Наблюдается во время клинической практики

Во время пострегистрационного применения ставудина были выявлены следующие явления. Поскольку о них сообщается добровольно из популяции неизвестного размера, оценить частоту невозможно. Эти события были выбраны для включения из-за их серьезности, частоты сообщений, причинно-следственной связи со ставудином или комбинации этих факторов.

Тело в целом- боль в животе, аллергическая реакция, озноб/лихорадка и перераспределение/накопление жира в организме (см. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Перераспределение жира). *Расстройства пищеварения*- анорексия.

Заболевания экзокринных желез- панкреатит [включая случаи со смертельным исходом (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ)].

Гематологические заболевания- анемия, лейкопения и тромбоцитопения. *Печень*- симптоматическая гиперлактатемия/лактоацидоз и стеатоз печени (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ), гепатит и печеночная недостаточность.

Опорно-двигательный аппарат- миалгия.

Нервная система- бессонница, выраженная двигательная слабость (чаще всего отмечаются на фоне лактоацидоза, см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ).

Невирапин:

Наиболее серьезными побочными реакциями, связанными с невирапином, являются гепатит/печеночная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и реакции гиперчувствительности. Гепатит/печеночная недостаточность могут быть изолированными или сопровождаться признаками гиперчувствительности, которые могут включать тяжелую сыпь или сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, общим недомоганием, утомляемостью, мышечными или суставными болями, волдырями, поражением полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, эозинофилией, гранулоцитопенией, лимфаденопатией, или почечной дисфункции (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ).

взрослые люди:

Наиболее распространенной клинической токсичностью невирапина является сыпь, которая может быть тяжелой или опасной для жизни (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ). Сыпь чаще всего возникает в течение первых 6 недель терапии. Сыпь обычно представляет собой пятнисто-папулезные эритематозные кожные высыпания легкой или средней степени тяжести с зудом или без него, локализирующиеся на туловище, лице и конечностях. В контролируемых клинических исследованиях сыпь 1 и 2 степени была зарегистрирована у 13,3% пациентов, получавших невирапин, по сравнению с 5,8% пациентов, получавших плацебо, в течение первых 6 недель терапии. Сыпь 3 и 4 степени была зарегистрирована у 1,5% пациентов, получавших невирапин, по сравнению с 0,1% пациентов, получавших плацебо. Женщины, как правило, подвержены более высокому риску развития сыпи, связанной с невирапином.

В контролируемых клинических исследованиях симптоматические нарушения со стороны печени независимо от степени тяжести возникали у 4% (от 0% до 11%) пациентов, получавших невирапин, и у 1,2% пациентов в контрольных группах. Женский пол и более высокое количество клеток CD4+ (>250 клеток/мм³ у женщин и >400 клеток/мм³ у мужчин) подвергают пациентов повышенному риску этих явлений (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ).

Бессимптомное повышение уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ > 5X ВГН) наблюдалось у 5,8% (от 0% до 9,2%) пациентов, получавших невирапин, и у 5,5% пациентов в контрольных группах. Коинфекция гепатитом В или С и/или повышение показателей функциональных проб печени в начале терапии невирапином связаны с повышенным риском более поздних симптоматических явлений (через 6 недель и более после начала приема невирапина) и бессимптомного повышения уровня АСТ или АЛТ.

Связанные с лечением нежелательные явления умеренной или тяжелой степени тяжести, наблюдаемые у > 2% пациентов, получавших невирапин в плацебо-контролируемых исследованиях, показаны в таблице 13.

Таблица 13: Процент пациентов с умеренными или тяжелыми явлениями, связанными с лекарственными препаратами, в плацебо-контролируемых исследованиях для взрослых				
	Испытание 1090 ¹		Испытания 1037, 1038, 1046 ²	
	Невирапин (n=1121)	Плацебо (n=1128)	Невирапин (n=253)	Плацебо (n=203)
Средняя экспозиция (недели)	58	52	28	28
Любое нежелательное явление	14,5%	11,1%	31,6%	13,3%
Сыпь	5,1	1,8	6,7	1,5
Тошнота	0,5	1,1	8,7	3,9
гранулоцитопения	1,8	2,8	0,4	0
Головная боль	0,7	0,4	3,6	0,5
Усталость	0,2	0,3	4,7	3,9
Диарея	0,2	0,8	2	0,5
Боль в животе	0,1	0,4	2	0
Миалгия	0,2	0	1,2	2

¹Базовая терапия включала ламивудин для всех пациентов и комбинации НИОТ и ИП. Количество клеток CD4+ у пациентов было <200 клеток/мкл.²

²Базовая терапия включала зидовудин и зидовудин плюс диданозин; Некоторым пациентам проводилась монотерапия невирапином. Количество клеток CD4+ у пациентов было > 200 клеток/мкл.³

Лабораторные отклонения: Отклонения от нормы показателей функции печени (АСТ, АЛТ) чаще наблюдались у пациентов, получавших невирапин, чем в контрольной группе (таблица 14). Бессимптомное повышение уровня ГГТ встречается часто, но не является противопоказанием для продолжения терапии невирапином при отсутствии повышения других показателей функции печени. Другие отклонения лабораторных показателей (билирубин, анемия, нейтропения, тромбоцитопения) наблюдались с одинаковой частотой в клинических испытаниях, сравнивающих невирапин и контрольные схемы (см. Таблицу 14).

Таблица 14: Процент взрослых пациентов с лабораторными отклонениями		
	Испытание 1090 ¹	Испытания 1037, 1038,

			10462	
	Невирапин	Плацебо	Невирапин	Плацебо
Лабораторная аномалия	n = 1121	n = 1128	n = 253	n = 203
Химия крови				
СГПТ (АЛТ) >250 ЕД/л	5,3%	4,4%	14%	4%
СГОТ (АСТ) >250 ЕД/л	3,7	2,5	7,6	1,5
Билирубин > 2,5 мг/дл	1,7	2,2	1,7	1,5
Гематология				
Гемоглобин <8 г/дл	3.2	4.1	0	0
Тромбоциты <50 000/ммз	1,3	1	0,4	1,5
Нейтрофилы <750/ммз	13.3	13,5	3,6	1

·Базовая терапия включала ламивудин для всех пациентов и комбинации НИОТ и ИП. Количество клеток CD4+ у пациентов было <200 клеток/мкл.з.

·Базовая терапия включала зидовудин и зидовудин плюс диданозин; Некоторым пациентам проводилась монотерапия невирапином. Количество клеток CD4+ у пациентов было > 200 клеток/мкл.з.

Наблюдается во время клинической практики

В дополнение к нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических испытаний, при применении невирапина в клинической практике сообщалось о следующих явлениях:

*Тело в целом:*лихорадка, сонливость, отмена препарата (см. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:*Лекарственные взаимодействия*), перераспределение/накопление жира в организме (см. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ, *Перераспределение жира*)

*Желудочно-кишечный тракт:*рвота

*Печень и желчевыводящие пути:*желтуха, фульминантный и холестатический гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность

*Гематология:*анемия, эозинофилия, нейтропения *Опорно-двигательный аппарат:* артралгия *Неврологический:*

парестезия

*Кожа и придатки:*Сообщалось об аллергических реакциях, включая анафилаксию, ангионевротический отек, буллезные высыпания, язвенный стоматит и крапивницу. Кроме того, синдром гиперчувствительности и реакции гиперчувствительности с сыпью, связанные с конституциональными признаками, такими как лихорадка, образование волдырей, поражение полости рта, конъюнктивит, отек лица, боли в мышцах или суставах, общее недомогание, утомляемость или значительные нарушения функции печени (см. следующие: при применении невирапина сообщалось о гепатите, эозинофилии, гранулоцитопении, лимфаденопатии и/или нарушении функции почек.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Ламивудин:Противоядие от ламивудина неизвестно. Сообщалось об одном случае приема внутрь 6 г ламивудина взрослым; не было отмечено никаких клинических признаков или симптомов, и гематологические анализы оставались нормальными. Два случая педиатрической передозировки были зарегистрированы в АСТG300. В одном случае была однократная доза 7 мг/кг ламивудина; второй случай

включало использование 5 мг/кг ламивудина два раза в день в течение 30 дней. Ни в одном случае не было отмечено клинических признаков или симптомов. Поскольку незначительное количество ламивудина было удалено с помощью (4-часового) гемодиализа, непрерывного амбулаторного перитонеального диализа и автоматизированного перитонеального диализа, неизвестно, принесет ли непрерывный гемодиализ клиническую пользу в случае передозировки ламивудина. В случае передозировки следует наблюдать за пациентом и при необходимости применять стандартную поддерживающую терапию.

Ставудин: Опыт лечения взрослых, получавших от 12 до 24 раз рекомендуемую суточную дозу, не выявил острой токсичности. Осложнения хронической передозировки включают периферическую невропатию и гепатотоксичность. Ставудин можно удалить гемодиализом; средний клиренс ставудина при гемодиализе \pm стандартное отклонение составляет 120 ± 18 мл/мин. Выведение ставудина при перитонеальном диализе не изучалось.

Невирапин: Антидот при передозировке невирапина неизвестен. Сообщалось о случаях передозировки невирапина в дозах от 800 до 1800 мг в сутки в течение до 15 дней. У пациентов наблюдались такие явления, как отек, узловатая эритема, утомляемость, лихорадка, головная боль, бессонница, тошнота, легочные инфильтраты, сыпь, головокружение, рвота и снижение массы тела. Все явления исчезли после прекращения приема невирапина.

ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ *взрослые люди*

Начальный период (первые 14 дней приема):

14-дневный вводный период приема невирапина один раз в сутки был связан с более низким риском развития сыпи. Поэтому для первых 14 дней дозирования рекомендуется следующий режим:

Для взрослых пациентов ≥ 60 кг: Одна таблетка ламивудина, ставудина и невирапина, 150 мг/40 мг/200 мг, принимаемая один раз в день, с последующим ежедневным пероральным приемом ламивудина 150 мг и ставудина 40 мг через 12 часов с использованием альтернативной формы этих препаратов.

Для пациентов < 60 кг: Одна таблетка ламивудина, ставудина и невирапина, 150 мг/30 мг/200 мг, принимаемая один раз в день, с последующим приемом 150 мг ламивудина перорально и ставудина 30 мг через 12 часов.

Обслуживание:

Если первые 14 дней приема невирапина переносятся без каких-либо реакций гиперчувствительности (например, сыпи, отклонений от нормы показателей функции печени; см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ и МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ), рекомендуемая пероральная поддерживающая доза составляет:

Для пациентов ≥ 60 кг: Одна таблетка ламивудина, ставудина и невирапина, 150 мг/40 мг/200 мг два раза в день (с 12-часовыми интервалами).

Для пациентов < 60 кг: Одна таблетка ламивудина, ставудина и невирапина, 150 мг/30 мг/200 мг два раза в день (с 12-часовыми интервалами).

Таблетки ламивудин, ставудин и невирапин следует принимать с интервалом в 12 часов натошак.

Поскольку ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках представляют собой комбинированные таблетки с фиксированной дозой, их не следует назначать пациентам, которым требуется коррекция дозы, или тем, у кого возникают ограничивающие дозу нежелательные явления.

Педиатрия

Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках 150 мг/30 мг/200 мг рекомендуются детям старше 12 лет и весом ≥ 50 кг. Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках 150 мг/40 мг/200 мг рекомендуются детям старше 12 лет и весом ≥ 60 кг.

Гериатрия

Хотя никаких конкретных изменений дозировки не рекомендуется, следует соблюдать осторожность при назначении ламивудина, ставудина и невирапина в таблетках пожилым пациентам (старше 65 лет).

Мониторинг

Пациентов следует контролировать на предмет развития периферической невропатии, которая обычно характеризуется онемением, покалыванием или болью в ногах или руках. При развитии этих симптомов терапию ламивудином, ставудином и невирапином в таблетках следует прервать. Симптомы могут исчезнуть, если терапия будет отменена в кратчайшие сроки. У некоторых пациентов может наблюдаться временное ухудшение симптомов после прекращения терапии.

Интенсивный клинический и лабораторный мониторинг, включая функциональные пробы печени, необходим на исходном уровне и в течение первых 18 недель лечения. Оптимальная частота мониторинга в этот период не установлена. Некоторые эксперты рекомендуют проводить клинический и лабораторный мониторинг чаще, чем один раз в месяц, и, в частности, включать мониторинг функциональных тестов печени на исходном уровне, до повышения дозы и через две недели после повышения дозы. После начального 18-недельного периода следует продолжать частый клинический и лабораторный мониторинг на протяжении всего лечения. В некоторых случаях повреждение печени прогрессировало, несмотря на прекращение лечения.

Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках следует прекратить, если у пациентов возникает сильная сыпь или сыпь, сопровождающаяся конституциональными изменениями. Пациентам с сыпью в течение 14-дневного начального периода приема 200 мг/сут не следует увеличивать дозу невирапина до исчезновения сыпи (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ). Комбинированные таблетки ламивудина, ставудина и невирапина могут вызывать гепатит. При развитии клинического гепатита следует прекратить прием ламивудина, ставудина и невирапина. Не возобновляйте прием ламивудина, ставудина и невирапин после выздоровления (см. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ).

Пациенты, прервавшие прием ламивудина, ставудина и невирапина в таблетках более чем на 7 дней, должны возобновить прием ламивудина, ставудина и невирапина в таблетках в течение 14 дней один раз в день, а затем через 12 часов принять суточную дозу ламивудина и ставудина. Через 14 дней можно возобновить ежедневный поддерживающий прием ламивудина, ставудина и невирапина в таблетках.

Печеночная недостаточность: Следует соблюдать осторожность при назначении ламивудина, ставудина и невирапина пациентам с умеренной печеночной недостаточностью. Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках не следует назначать пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность: Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках не рекомендуются пациентам с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин.

Примечание. Зидовудин в комбинации с ламивудином, невирапином и ставудином в таблетках не рекомендуется (см. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Лекарственные взаимодействия**). Диданозин в комбинации с ламивудином, невирапином и комбинированными таблетками ставудина не рекомендуется (см. **Предупреждения и меры предосторожности**).

КАК ПОСТАВЛЯЕТСЯ

Ламивудин, Ставудин и Невирапин Таблетки 150 мг/30 мг/200 мг имеют светло-розовый цвет, а Ламивудин, Ставудин и Невирапин Таблетки 150 мг/40 мг/200 мг светло-желтого цвета. Таблетки обеих дозировок представляют собой круглые и плоские таблетки со скошенными краями, на одной стороне которых выгравировано SLN, а на другой стороне. Таблетки поставляются в контейнерах из полиэтилена высокой плотности по 60 штук.

Хранилище: Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках не следует хранить при температуре выше 25°C (77°F). Беречь от света. Хранить в хорошо закрытой таре. Хранить в безопасном месте, недоступном для детей.

Производства:
STRIDES ARCOLAB LIMITED,
БАНГАЛОР,
Индия.

ВНИМАНИЕ, ФАРМАЦЕВТЫ: Отсоедините «Руководство по лекарствам» и отпустите продукт.

РУКОВОДСТВО ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках

(ламивудин 150 мг, ставудин 30 мг и невирапин 200 мг)

(ламивудин 150 мг, ставудин 40 мг и невирапин 200 мг)

Общее название: Ламивудин/Ставудин/Невирапин (ла MIH vue deen/STA vue deen/na VAIR a reep) таблетки.

Прочитайте это Руководство по лекарствам, прежде чем начать принимать **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** и каждый раз вы получаете пополнение, потому что может быть новая информация. Эта информация не заменяет разговор с врачом. Вы и ваш врач должны обсудить **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** когда вы начинаете принимать лекарство и при регулярных осмотрах. Вы должны оставаться под наблюдением врача во время использования **КОМБИНИРОВАННЫЕ ТАБЛЕТКИ ЛАМИВУДИНА, СТАВУДИНА И НЕВИРАПИНА**. Вы должны проконсультироваться со своим врачом, прежде чем вносить какие-либо изменения в свои лекарства, за исключением любых особых обстоятельств, описанных ниже, касающихся сыпи или проблем с печенью.

Какова самая важная информация, которую я должен знать о ТАБЛЕТКАХ ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН?

Ваш врач скажет вам, сколько **Ламивудин, Невирапин и Ставудин Таблетки** принимать и как часто их принимать. Ваш врач определит дозу на основе массы тела, функции почек и печени.

Брать **Ламивудин, Невирапин и Ставудин Таблетки** точно по инструкции. Не принимайте больше, чем сказал вам врач. Внимательно проверьте этикетку, сколько и как часто нужно принимать.

Ваш врач порекомендует вам принимать Ламивудин, Невирапин и Ставудин Таблетки два раза в день, только если вы перенесли двухнедельный «вступительный» период, в течение которого вы принимали таблетки, содержащие невирапин 200 мг, один раз в день (наряду с таблетками, содержащими ламивудин и ставудин, которые принимались два раза в день).

У пациентов, принимающих ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ, может развиваться тяжелое заболевание печени или кожные реакции, которые могут привести к смерти. Риск этих реакций наиболее высок в течение первых 18 недель лечения, но они могут возникать и позже.

Реакции печени

У любого пациента могут возникнуть проблемы с печенью при приеме **ТАБЛЕТКИ ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН**. Тем не менее, женщины и пациенты с более высоким уровнем CD4 на момент начала лечения ламивудином, ставудином и невирапином в таблетках имеют большую вероятность развития поражения печени. Женщины с числом CD4 выше 250 клеток/мм³ подвергаются наибольшему риску этих событий. Если вы женщина с CD4 > 250 клеток/мм³ или мужчина с CD4 > 400 клеток/мм³ вы не должны начинать принимать **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**, если только вы и ваш врач не решили, что польза от этого перевешивает риск. Проблемы с печенью часто сопровождаются сыпью.

Пациенты, начиная **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** с аномальными печеночными пробами и у пациентов с гепатитом В или С повышена вероятность дальнейшего повышения показателей печеночных проб после начала приема. **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** и на протяжении всей терапии.

В редких случаях проблемы с печенью приводят к печеночной недостаточности и могут привести к пересадке печени или смерти. Поэтому, если у вас появятся какие-либо из следующих симптомов проблем с печенью, прекратите прием **ЛАМИВУДИНА, СТАВУДИНА И НЕВИРАПИНА ТАБЛЕТКИ** и немедленно обратитесь к врачу:

- общее недомогание или «гриппоподобные» симптомы,
- усталость,
- тошнота (чувство тошноты в животе),
- отсутствие аппетита
- пожелтение кожи или белков глаз,
- темная моча (цвета чая),
- бледный стул (испражнения),
- боль, боль или чувствительность к прикосновению с правой стороны под ребрами.

Ваш врач должен проверять вас и часто делать анализы крови, чтобы проверить функцию вашей печени в течение первых 18 недель терапии. Во время лечения следует регулярно проверять наличие проблем с печенью. **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**.

Обострение вирусного гепатита В. Пациенты с ВГВ-инфекцией, принимающие ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ а затем остановить его, могут получить «вспышки» их гепатита. «Вспышка» — это когда болезнь внезапно возвращается в худшем виде, чем раньше. Если у вас есть инфекция ВГВ, ваш врач должен внимательно следить за функцией вашей печени в течение нескольких месяцев после прекращения приема препарата **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**. Возможно, вам придется принимать лекарства против ВГВ.

Используйте со схемами на основе интерферона и рибавирина. Обострение заболевания печени (иногда приводящее к смерти) наблюдалось у пациентов, инфицированных как ВИЧ, так и гепатитом С, которые принимали антиретровирусные препараты, а также лечились от гепатита С интерфероном с рибавирином или без него. Если вы принимаете **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** а также интерферона с рибавирином или без него и у вас возникли побочные эффекты, обязательно сообщите об этом врачу.

Кожные реакции

Кожная сыпь является наиболее частым побочным эффектом **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**. Большинство высыпаний возникает в первые 6 недель лечения. У небольшого числа пациентов, **сыпь может быть серьезной и привести к смерти**. Следовательно, **Если у вас появилась сыпь с любым из следующих симптомов, прекратите использование таблеток ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН и немедленно обратитесь к врачу:**

- общее недомогание или «гриппоподобные» симптомы,
- **жар,**
- боли в мышцах или суставах,
- конъюнктивит (красные или воспаленные глаза, такие как «конъюнктивит»),
- волдыри,
- язвы во рту,
- **отек лица,**
- усталость,
- любой из симптомов проблем с печенью, описанных выше

Если ваш врач порекомендовал вам прекратить лечение ЛАМИВУДИНОМ, СТАВУДИНОМ И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКАМИ из-за серьезных реакций со стороны печени или кожи, описанных выше, никогда больше не принимайте ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ.

Молочнокислый ацидоз

ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ может вызвать состояние, называемое молочнокислым ацидозом, вместе с увеличением печени. Симптомы лактоацидоза могут включать:

- чувство сильной слабости и усталости;
- тошнота, рвота или необычный или неожиданный дискомфорт в желудке;
- сбивчивое дыхание;
- слабость в руках и ногах.

Если вы заметили эти симптомы или если ваше состояние здоровья внезапно изменилось, прекратите прием **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** и **немедленно обратитесь к врачу**. Лактоацидоз — это неотложная медицинская помощь, которую необходимо лечить в больнице.

Этот редкий, но серьезный побочный эффект чаще возникает у женщин (включая беременных), пациентов с избыточным весом и тех, кто принимает нуклеозидные препараты в течение длительного времени.

очень долгое время. Если у вас есть заболевание печени, вы также можете подвергаться большему риску заболеть этим заболеванием. Пока вы лечитесь **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**, ваш врач будет внимательно следить за вами на предмет любых признаков того, что у вас может развиться лактоацидоз.

панкреатит

ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ могут вызвать панкреатит, опасное воспаление поджелудочной железы. Это может привести к смерти. **Немедленно сообщите своему врачу, если у вас появятся боли в животе, тошнота или рвота. Это могут быть признаки панкреатита.** Сообщите своему врачу, если у вас когда-либо был панкреатит, регулярное употребление алкогольных напитков или наличие камней в желчном пузыре. Панкреатит чаще возникает у пациентов с этими состояниями. Он также более вероятен у людей с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, но может возникнуть на любой стадии заболевания.

Это далеко не все побочные эффекты **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**. (См. раздел «Каковы возможные побочные эффекты **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ?**» для получения дополнительной информации.) Сообщите своему врачу, если у вас есть какие-либо побочные эффекты от **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**.

Что такое ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ и для чего они используются?

ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ представляет собой комбинацию трех препаратов — ламивудина, ставудина и невирапина, которые также доступны в виде отдельных препаратов и обычно используются для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Каждая таблетка **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН 150 мг/30 мг/200 мг** содержит 150 мг ламивудина, 30 мг ставудина и 200 мг невирапина.

Каждая таблетка **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН 150 мг/40 мг/200 мг** содержит 150 мг ламивудина, 40 мг ставудина и 200 мг невирапина.

- **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** используются для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** уменьшить количество вируса ВИЧ в организме и увеличить количество клеток CD4. Клетки CD4 представляют собой тип лейкоцитов, которые играют важную роль в поддержании здоровой иммунной системы, помогая бороться с инфекцией. Ответ на лечение **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** различается между пациентами. Очень важно, чтобы вы оставались под наблюдением врача. Ваш врач может потребовать, чтобы вы сдали анализы крови или другие медицинские оценки во время лечения этим лекарством, чтобы контролировать эффективность и побочные эффекты.

- **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ не лечат ВИЧ-инфекцию или СПИД.** Неизвестно, помогут ли ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ прожить дольше или меньше проблем со здоровьем, которые возникают у людей с ВИЧ или СПИДом. Очень важно, чтобы вы регулярно посещали своего врача, когда принимаете ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ.
- **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ не снижают риск передачи ВИЧ другим людям при половом контакте, совместном использовании игл или контакте с кровью.** Для вашего здоровья и здоровья других важно всегда практиковать безопасный секс, используя латексный или полиуретановый презерватив или другой барьерный метод, чтобы снизить вероятность полового контакта со спермой, вагинальными выделениями или кровью. Никогда не используйте и не делитесь грязными иглами.

Кому не следует принимать ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ?

Не принимайте ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ, если:

- У вас аллергия на любой из ингредиентов **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**. Ваш врач или фармацевт может рассказать вам о неактивных ингредиентах.
- Не перезапускайте **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** если вы испытали и вылечились от серьезных побочных эффектов, таких как серьезные печеночные или кожные реакции, проблемы с кровью или лактоацидоз, которые произошли, когда вы принимали **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** или любой из отдельных активных ингредиентов.
- Не принимают **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** если вы принимаете определенные лекарства. (См. «Могу ли я принимать другие лекарства с **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ?**» Список лекарств.)
- Не принимайте эти лекарства, если вы не инфицированы ВИЧ.

Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках 150 мг/30 мг/200 мг и 150 мг/40 мг/200 мг не рекомендуются детям младше 12 лет и с массой тела менее 50 кг.

Что я должен сообщить своему врачу, прежде чем принимать ТАБЛЕТКИ ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН?

Прежде чем вы начнете принимать **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**, сообщите своему врачу обо всех своих заболеваниях, в том числе, если вы:

- страдаете заболеванием печени или перенесли гепатит
- имеют заболевание почек или проходят диализ
- есть кожные заболевания, такие как сыпь

- беременны, планируют забеременеть или кормят грудью
- Возможно, вы не сможете принимать эту комбинацию, или вам может потребоваться специальный мониторинг во время лечения, если у вас есть какие-либо из перечисленных выше состояний.
- Мы не знаем, если **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** навредит вашему будущему ребенку. Вы и ваш врач должны решить, **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** подходят вам.
- Если вы кормите грудью, **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** могут быть переданы вашему ребенку с грудным молоком. Неизвестно, могут ли они нанести вред вашему ребенку.

Как следует принимать ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ?

Ваш врач порекомендует вам принимать Ламивудин, Невирапин и Ставудин Таблетки два раза в день, только если вы перенесли 14 дней лечения таблетками, содержащими Невирапин 200 мг, принимаемыми один раз в день (вместе с таблетками, содержащими Ламивудин и Ставудин, принимаемыми два раза в день). 14-дневный период приема невирапина один раз в день снижает риск развития тяжелой сыпи.

взрослые люди

Брать Ламивудин, Ставудин и Невирапин Таблетки два раза в день натошак.

Педиатрия

Ламивудин, ставудин и невирапин в таблетках рекомендуются детям старше 12 лет и весом более или равным 50 кг. Таблетки следует принимать два раза в день натошак.

Принимать все дозы **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**. Пропущенные дозы могут затруднить лечение вируса. Если вы забыли принять дозу **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**, Примите пропущенную дозу, как только вспомните. Если почти пришло время для следующей дозы, не принимайте пропущенную дозу. Вместо этого следуйте своему обычному графику дозирования, принимая следующую дозу в обычное время. Не позволяй своему **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** закончиться.

Если вы перестанете принимать **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** более 7 дней не начинайте прием таблеток ламивудин, ставудин, невирапин без консультации с врачом. Если вы подозреваете, что приняли слишком много **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**, немедленно обратитесь в местный токсикологический центр или в отделение неотложной помощи.

Могу ли я принимать другие лекарства с ТАБЛЕТКАМИ ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН?

СЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ представляет собой комбинацию ламивудина, ставудина и невирапина, не принимайте препараты, которые уже содержат эти три препарата.

- **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** могут изменить действие других лекарств, а другие лекарства могут изменить действие **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**. Расскажите своим врачам и фармацевтам о **все** лекарства, которые вы принимаете, в том числе лекарства, отпускаемые без рецепта, витамины и растительные добавки.
- Делать **нет** принимать кетоконазол или рифампицин **СЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**
- Сообщите своему врачу, если вы принимаете кларитромицин, флуконазол, метадон или рифабутин. **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** может не подойти вам, или вам может потребоваться тщательное наблюдение.
- **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** не следует принимать с зальцитабином, высокими дозами ко-тримоксазола или инъекциями ганцикловира или фоскарнета, так как ламивудин, одно из активных веществ **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** может взаимодействовать с ними.
- **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** также не следует принимать с зидовудином и доксорубицином, так как ставудин, одно из активных веществ **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** может уменьшить действие этих лекарственных средств.
- Рекомендуется не принимать продукты, содержащие зверобой, который может уменьшить количество **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** в вашем теле.
- Если вы принимаете противозачаточные таблетки, вам не следует полагаться на них для предотвращения беременности. Они могут не работать, если вы принимаете **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ**. Поговорите со своим врачом о других видах контрацепции, которые вы можете использовать.

Чего следует избегать при приеме таблеток ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН?

Избегайте действий, которые могут привести к распространению ВИЧ-инфекции, т.к. **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** не останавливает вас от передачи ВИЧ-инфекции другим людям. Не пользуйтесь общими иглами, другим инъекционным оборудованием или предметами личного пользования, на которых может быть кровь или биологические жидкости, например, зубными щетками и лезвиями бритвы. Всегда практикуйте безопасный секс, используя латексный или полиуретановый презерватив, чтобы снизить вероятность полового контакта со спермой, вагинальными выделениями или кровью.

Центры по контролю и профилактике заболеваний советуют матерям с ВИЧ не кормить грудью, чтобы они не передали ВИЧ ребенку через молоко. Спросите своего врача о том, как лучше всего кормить ребенка.

Каковы возможные побочные эффекты?

ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ может вызвать серьезное повреждение печени, кожные реакции, панкреатит и молочнокислый ацидоз, которые могут привести к смерти. Любой пациент может испытывать такие побочные эффекты, но некоторые пациенты подвержены большему риску, чем другие. (См. «Какая самая важная информация, которую я должен знать о **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ?**» в начале этого Руководства по лекарствам.)

ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ могут вызвать периферическую **невропатию**, нервное расстройство рук и ног. Если вовремя не распознать это расстройство, оно может ухудшиться. **Немедленно сообщите своему врачу** если у вас продолжают онемение, покалывание, жжение или боль в ногах и/или руках.

Другие распространенные побочные эффекты **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** включают тошноту, утомляемость, лихорадку, головную боль, рвоту, диарею, боль в животе, миалгии и нарушения со стороны крови.

Комбинированная антиретровирусная терапия ламивудином и ставудином может вызвать повышение уровня молочной кислоты и сахара в крови, гиперлипемию (повышение содержания жиров в крови) и резистентность к инсулину.

Изменения в жировых отложениях также наблюдались у некоторых пациентов, получающих антиретровирусную терапию. Изменения могут включать увеличение количества жира в верхней части спины и шеи («горб бизона»), груди и вокруг туловища. Также может произойти потеря жира с ног, рук и лица. Причина и долгосрочные последствия для здоровья этих состояний в настоящее время неизвестны.

Этот список побочных эффектов не является полным. Спросите своего врача или фармацевта для получения дополнительной информации

Как хранить ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ?

Хранить при комнатной температуре от 15°C до 25°C (59°F-77°F). Не принимайте лекарство после истечения срока годности, указанного на упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Общая информация о ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ

Лекарства иногда назначают для целей, отличных от тех, которые перечислены в Справочнике по лекарствам. Не используйте **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** для состояния, для которого это не было предписано. Не давайте **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН ТАБЛЕТКИ** другим людям, даже если у них такое же состояние, как у вас. Это может навредить им. В этом Руководстве по лекарствам собрана наиболее важная информация о **ЛАМИВУДИН, СТАВУДИН И НЕВИРАПИН**

ТАБЛЕТКИ. Если вам нужна дополнительная информация, поговорите со своим врачом. Вы можете попросить своего фармацевта или врача предоставить информацию, предназначенную для медицинских работников..

Для получения дополнительной информации обращайтесь в
компанию Strides Arcolab Ltd.

Билекахалли, соч. ПМВ
Баннергатта Роуд,
Бангалор 560 076, Индия