МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Эмлазид

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эмлазид

Международное непатентованное или группировочное наименование:
зидовудин + ламивудин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующие вещества: ламивудин 150,00 мг, зидовудин 300,00 мг.

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 36,00 мг, крахмал кукурузный 45,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 57,00 мг, кремния диоксид коллоидный 6,00 мг, магния стеарат 6,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 10,00 мг,

пленочная оболочка: гипромеллоза 17,50 мг, макрогол 6000 2,03 мг, титана диоксид 1,43 мг, тальк 3,12 мг, метилпарагидроксибензоат 0,20 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,10 мг.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с тиснением "LZD" на одной стороне и риской на другой стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях

Код АТХ: J05AR01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Эмлазид - комбинированный противовирусный препарат, в состав которого входят зидовудин и ламивудин, являющиеся высокоэффективными избирательными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Ламивудин является синергистом зидовудина в отношении угнетения репликации ВИЧ в культуре клеток. Зидовудин и ламивудин последовательно метаболизируются внутриклеточными киназами до 5'-трифосфата (ТФ). Ламивудина-ТФ и зидовудина-ТФ являются субстратами для обратной транскриптазы ВИЧ и конкурентными ингибиторами этого фермента. Противовирусная активность препарата обусловлена преимущественно включением монофосфатной формы в цепь вирусной ДНК, в результате чего происходит разрыв цепи. Трифосфаты ламивудина и зидовудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам человеческих клеток. Не отмечалось антагонистических эффектов in vitro при одновременном применениилamивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин). Не было выявленно антагонистических эффектов in vitro при применении зидовудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, ламивудин и интерферон-альфа).

In vitro показана низкая цитотоксичность ламивудина в отношении лимфоцитарных и моноцитарно-макрофагальных колоний и ряда клеток-предшественников красного костного мозга. Таким образом, in vitro ламивудин обладает широким терапевтическим индексом.

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в кодоне M184V, расположенном близко к активному центру вирусной обратной транскриптазы ВИЧ. Эта мутация наблюдается как в условиях in vitro, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которым проводилась комбинированная антиретровирусная терапия (АРТ), включающая ламивудин. При мутации в кодоне M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации по данным

09227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

исследований in vitro. В исследованиях in vitro установлено, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться восприимчивыми к его действию, если у этих изолятов одновременно разовьется резистентность к ламивудину. Однако, клиническое значение подобных изменений до настоящего времени окончательно не установлено.

Резистентность к аналогам тимидина (таким как зидовудин) хорошо описана и соотносится с последовательным накоплением вплоть до 6 специфических мутаций обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 41, 67, 70, 210, 215 и 219. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина посредством комбинации мутаций в кодонах 41 и 215 или накоплением, по крайней мере, четырех или шести мутаций. Эти мутации на фоне применения аналогов тимидина сами по себе не являются причиной высокой перекрестной резистентности к другим нуклеозидам, что позволяет впоследствии применять другие одобренные НИОТ.

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

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

По отдельности, монотерапия ламивудином или зидовудином приводила к возникновению изолятов ВИЧ со сниженной чувствительностью к этим препаратам in vitro. Клинические данные свидетельствуют о том, что у

МИНЗДРАВ РОССИИ
ИН-004427 260817
СОГЛАСОВАНО

пациентов, ранее не получавших АРТ, комбинированная терапия ламивудином и зидовудином замедляет появление устойчивых к зидовудину штаммов ВИЧ.

Клиническое значение выявленной in vitro вирусной чувствительности к зидовудину и ламивудину исследуется.

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

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

Фармакокинетика

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

Максимальные концентрации ламивудина и зидовудина отмечались через 0.75 ч (0.5 ч – 2.0 ч) и 0.5 ч (0.25 ч – 2.0 ч) и составили 1.5 (1.3-1.8) мг/мл и 1.8 (1.5-2.2) мг/мл соответственно.

Степень всасывания ламивудина и зидовудина (основываясь на значении площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC)) и периоде полувыведения ($T_{1/2}$) после приема с пищей были сходными с показателями после приема натощак, хотя скорость всасывания несколько замедлялась.

Распределение: средний кажущийся объем распределения V_d для ламивудина и зидовудина составляет 1.3 и 1.6 л/кг соответственно. Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови (менее 36 %

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

сывороточного альбумина *in vitro)*. Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34 - 38 %. Таким образом, взаимодействие ламивудина и зидовудина с другими лекарственными препаратами посредством замещения белковых связей маловероятно.

Установлено, что ламивудин и зидовудин проникают в центральную нервную систему и спинномозговую жидкость. Через 2-4 ч после перорального приема отношения между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляют в среднем 0.12 и 0.5 соответственно.

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

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

Выведение: Период полувыведения ($T_{1/2}$) ламивудина составляет 5-7 ч с преимущественным почечным клиренсом (более 70 %) с участием катионной транспортной системы. Выведение ламивудина зависит от функции почек. Снижение дозы необходимо для пациентов с клиренсом креатинина ≤ 50 мл / мин.

При внутривенном введении зидовудина средний $T_{1/2}$ составлял 1.1 ч. Почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в почках. Концентрация зидовудина повышается у пациентов с почечной недостаточностью.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 23(817
СОГЛАСОВАНО

Фармакокинетика ламивудина и зидовудина не исследовалась у пациентов старше 65 лет.

Дети

Зидовудин хорошо всасывается из кишечника после приема во всех изученных дозировках у взрослых и детей; его биодоступность составляет 60-74%, в среднем 65%.

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

В целом фармакокинетика ламивудина у детей сходна с фармакокинетикой у взрослых пациентов. Однако абсолютная биодоступность (примерно 55-65%) была снижена у детей в возрасте младше 12 лет. Системный клиренс у детей выше, чем у взрослых, и склонен к снижению по мере взросления, достигая показателей как у взрослых, к 12 годам. Принимая во внимание эти различия, рекомендуемая доза ламивудина у детей (в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с массой тела от 6 кг до 40 кг) составляет 8 мг/кг/день. После приема этой дозы AUC_{0-12} достигает 3800-5300 нг^{x}ч/мл. Последние данные свидетельствуют о том, что экспозиция у детей в возрасте от 2 до 6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами.

Пациенты с нарушением функции почек

Вследствие сниженного почечного клиренса выведение ламивудина нарушается при почечной недостаточности. Снижение дозы ламивудина рекомендовано у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. Концентрация зидовудина в плазме также увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Снижение глюкуронизации у пациентов с нарушением функции печени вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию зидовудина.

09227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Коррекция доз требуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Беременность

Беременность не влияет на фармакокинетику ламивудина и зидовудина. Ламивудин и зидовудин обнаруживаются в сыворотке крови ребенка при рождении в тех же концентрациях, что и в сыворотке матери и пуповинной крови при родах, что подтверждает теорию пассивного проникновения через гематоплацентарный барьер.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей с массой тела не менее 14 кг в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к зидовудину, ламивудину, или какому-либо другому компоненту препарата
- тяжелая степень нейтропении (число нейтрофилов менее 0,75 х 10^9/л) или анемии (уровень гемоглобина менее 7.5 г/дл или 4.65 ммоль/л)
- дети до 12 лет с массой тела менее 30 кг (ввиду невозможности дозирования данной лекарственной формы)
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция
- нарушение функции почек при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин (для данной лекарственной формы)
- тяжелая степень нарушения функции печени (для данной лекарственной формы)
- период грудного вскармливания

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Данные о влиянии ламивудина и зидовудина на фертильность у женщин отсутствуют.

09227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Зидовудин не влияет на количество, морфологию и подвижность сперматозоидов у мужчин.

Беременость

Безопасность применения ламивудина у женщин во время беременности до настоящего времени не изучена. Не рекомендуется применять препарат Эмлазид в первые 3 месяца беременности, если только ожидаемая польза для матери не превышает возможный риск для плода.

Показано, что лечение зидовудином беременных женщин и последующее введение этого препарата новорожденным снижает частоту передачи ВИЧ от матери к плоду.

Относительно ламивудина таких данных нет. Следовательно, препарат Эмлазид можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Имеются данные о незначительном транзиторном повышении концентрации лактата в плазме крови, возможно вследствие митохондриальных нарушений, у новорожденных и грудных детей, матери которых во время беременности и в перинатальныом периоде принимали НИОТ. Клиническая значимость этого повышения в настоящее время не установлена. Кроме того, имеются отдельные сообщения о задержке развития, судорожных припадках и других неврологических нарушениях. Однако причинно-следственная связь этих нарушений с действием НИОТ во время внутриутробного и перинатального периодов не установлена. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по проведению АРТ во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Период грудного вскармливания

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациенткам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку ламивудин, зидовудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

99227 19

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Способ применения и дозы

Эмлазид принимается внутрь независимо от приема пищи.

Лечение препаратом должны проводить врачи, имеющие опыт терапии ВИЧ-инфекции.

Для обеспечения точности дозирования таблетки необходимо проглатывать целиком. Для тех пациентов, у которых имеются трудности с проглатыванием, рекомендуется дробить таблетки и добавлять их к небольшому количеству полутвердой пищи и жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

Взрослым и подросткам с массой тела не менее 30 кг

Рекомендуемая доза препарата Эмлазид – по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Детям с массой тела от 21 до 30 кг

Рекомендуемая доза препарата Эмлазид 1/2 таблетки утром плюс 1 таблетку вечером.

Детям с массой тела от 14 до 21 кг

Рекомендуемая доза препарата Эмлазид по 1/2 таблетки 2 раза в сутки.

Детям с массой тела менее 14 кг

Следует применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

В тех случаях, когда необходимо снизить дозу препарата Эмлазид, уменьшить дозу или отменить один из его компонентов (ламивудин или зидовудин), можно применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Особые группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

L 09227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Поскольку пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, рекомендуется назначать им отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Пациенты с гематологическими побочными эффектами

При снижении содержания гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или нейтропении (число нейтрофилов менее 1,0 х 10^9/л) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При применении препарата Эмлазид невозможно индивидуально подобрать дозы ламивудина и зидовудина, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Побочное действие

Побочные реакции были описаны в процессе лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией ламивудином и зидовудином в виде монотерапии или в виде комбинации этих препаратов. В отношении многих побочных реакций неизвестно, обусловлены ли они ламивудином, зидовудином, или широким спектром иных препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются следствием основного заболевания. В состав препарата Эмлазид входят ламивудин и зидовудин, и поэтому могут ожидаться описанные ниже побочные реакции, по виду и тяжести характерные для каждого из этих компонентов. В настоящее время нет данных о том, что комбинация ламивудина и зидовудина обладает аддитивной токсичностью.

Случаи лактоацидоза, иногда со смертельным исходом, связанные, как правило, с тяжелой гепатомегалией и стеатозом печени, были зарегистрированы при применении аналогов нуклеозидов. Комбинированная АРТ может вызвать перераспределение/накопление жировой клетчатки (липодистрофия), в частности, центральное ожирение, накопление жировой

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛВ- 001217 230614
СОГЛАСОВАНО

клетчатки в дорсоцервикальной (горб «буйвола») и грудной областях, истончение жировой клетчатки в области конечностей или лица.

Применение комбинированной АРТ было ассоциировано с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеринемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной АРТ возможно обострение воспалительного процесса на фоне бессимптомной или остаточной оппортунистической инфекции. Также были зарегистрированны случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), развивающихся на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Были зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с типичными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции либо длительным применением комбинированной АРТ. Частота встречаемости данного явления неизвестна.

Частота встречаемости определяется следующим образом:

очень часто (≥ 1/10); *часто* (≥ 1/100 и <1/10); *нечасто* (≥1/1000 и <1/100); *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1000); *очень редко* (<1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Ламивудин

Со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Очень редко: истинная эритроцитарная аплазия.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль, бессонница.

Очень редко: переферическая нейропатия(парестезия);

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель, назальные симптомы.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, боль в животе или колики, диарея.

Редко: панкреатит, связь которого с лечением ламивудином не установлена, повышение активности амилазы в сыворотке крови.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: транзиторное повышение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)).

Редко: гепатит

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, алопеция.

Редко: ангионевротический отек

Со стороны скелетно мышечной и соединительной ткани

Часто: артралгия, мышечные нарушения.

Редко: рабдомиолиз.

Общие растройства и нарушения в месте введения

Часто: усталость, общее недомогание, лихорадка.

Зидовудин

Со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения и лейкопения. Эти побочные реакции чаще возникают при применении высоких доз зидовудина (1200-1500 мг в сутки), у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения) и с числом CD4 менее 100 в $мм^3$. У некоторых пациентов необходимо снижать дозу зидовудина вплоть до отмены. Нейтропения возникает чаще у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, концентрации гемоглобина и витамина B_{12} в сыворотке крови снижены в момент начала лечения зидовудином.

Нечасто: тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга).

Редко: истинная эритроцитарная аплазия.

Очень редко: апластическая анемия.

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Со стороны обмена веществ и питания

Часто: гиперлактатемия.

Редко: лактоацидоз, анорексия.

Нарушения психики

Редко: тревога, депрессия.

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: головокружение.

Редко: бессонница, парестезии, сонливость, снижение умственной активности, судороги.

Со стороны сердца

Редко: кардиомиопатия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Редко: кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: рвота, боль в животе и диарея,

Нечасто: метеоризм.

Редко: пигментация слизистой оболочки полости рта, изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), диспепсия, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение в крови активности печеночных ферментов и концентрации билирубина.

Редко: поражение печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь и зуд.

Редко: пигментация ногтей и кожи, крапивница и потливость.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани

Часто: миалгия.

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Нечасто: миопатия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: учащенное мочеиспускание.

Со стороны половых органов и молочной железы

Редко: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: общее недомогание.

Нечасто: лихорадка, генерализированный болевой синдром, астения.

Редко: озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром.

Передозировка

Симптомы: имеются ограниченные данные о последствиях острой передозировки ламивудина и зидовудина. Ни один из этих случаев не закончился летальным исходом, и состояние всех пациентов нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов описано не было. Возможно усиление побочных явлений.

Лечение - симптоматическое. Специфического антидота нет. Рекомендуется контролировать состояние пациента для своевременного выявления признаков интоксикации и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится с помощью диализа, при передозировке возможно применение непрерывного гемодиализа. Гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны при выведении из организма зидовудина, но ускоряют элиминацию его метаболита (глюкуронида).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия с участием ламивудина

Ламивудин преимущественно выводится путем активной канальцевой секреции (система транспорта органических катионов) соответственно, следует помнить о возможности взаимодействия препарата Эмлазид с теми же лекарственными средствами, имеющими тот же путь выведения.

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Одновременный прием ламивудина и ***триметоприма/сульфаметаксозола*** 160 мг/800 мг (ко-тримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40%, что обусловлено наличием триметоприма. Однако, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не оказывает влияния на фармакокинетику триметоприма и сульфаметаксозола. Совместное применение ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола, используемого для лечения пневмоцистной пневмонии (вызванной *Pneumocystis carinii*) и токсоплазмоза не изучалось и его следует избегать.

Ламивудин может угнетать внутриклеточное фосфорилирование ***залцитабина*** при одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется применять препарат Эмлазид в комбинации с залцитабином.

При одновременном применении ламивудин может замедлять внутриклеточное фосфорилирование ***эмтрицитабина.*** Кроме того, механизм развития резистентности и к ламивудину, и к эмтрицитабину связан с мутацией в одном и том же кодоне гена обратной транскриптазы (M184V), и поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов в комбинированной терапии может быть ограничена. Применение ламивудина в сочетании с эмтрицитабином или фиксированными комбинациями доз, содержащими эмтрицитабин, не рекомендуется.

In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование ***кладрибина*** приводя, таким образом, к потенциальному риску снижения эффективности кладрибина при совместном применении с ламивудином в клинической практике. Результаты некоторых клинических исследований подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином. Таким образом, не рекомендуется применять препарат Эмлазид в комбинации с кладрибином.

Взаимодействие с ***диданозином*** не изучено. Коррекции дозы не требуется.

Взаимодействие с ***флуконазолом*** не изучено. Поскольку доступны ограниченные данные, клиническое значение неизвестно.

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427-220817
СОГЛАСОВАНО

Взаимодействие с ***фенобарбиталом*** не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Взаимодействие с ***вальпроевой кислотой*** не изучено. Поскольку доступны ограниченные данные, клиническое значение неизвестно.

Взаимодействие с ***ранитидином*** не изучено. Клинически значимое влияние маловероятно. Ранитидин частично выводится путем активной канальцевой секреции (система транспорта органических катионов). Не требуется коррекции дозы.

Взаимодействия с участием зидовудина

Одновременный прием зидовудина и ламивудина приводит к повышению на 13% времени воздействия зидовудина и к увеличению на 28% его максимальных концентраций в плазме. Такое повышение не представляет опасности для пациентов, поэтому нет необходимости в снижении дозы Эмлазид. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ***атовахона.*** Однако фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что атовахон снижает степень метаболизма зидовудина до его глюкуронида (в равновесном состоянии AUC зидовудина увеличивается на 33%, C_{max} в плазме глюкуронида снижается на 19%). При назначении зидовудина в дозах от 500-600 мг/сут и сопутствующего курса лечения острой пневмоцистной пневмонии атовахоном, увеличение частоты побочных реакций, связанных с повышенной концентрацией зидовудина в плазме, маловероятно. При необходимости более длительного сочетанного применения рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Всасывание зидовудина снижается при одновременном приеме ***кларитромицина*** в форме таблеток. Необходимо соблюдать интервал между приемами кларитромицина и зидовудина как минимум в 2 ч.

Одновременный прием зидовудина и ***ламивудина*** приводит к повышению на 13% времени воздействия зидовудина и к увеличению на 28% его C_{max} в

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003427-230817
СОГЛАСОВАНО

плазме. Однако при этом общая экспозиция зидовудина (AUC) значительно не меняется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

У некоторых пациентов, получавших зидовудин в сочетании с ***фенитоином***, было выявлено снижение концентрации фенитоина в крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости контролировать концентрации фенитоина в крови у пациентов, которые одновременно принимают зидовудин + ламивудин и фенитоин.

По некоторым данным, ***пробенецид*** увеличивает средний $T_{1/2}$ зидовудина и AUC в результате угнетения образования глюкуронида. В присутствии пробенецида снижается почечная экскреция глюкуронида и, возможно, самого зидовудина.

Ограниченные данные показывают, что при сочетанном приеме зидовудина и ***рифампицина*** AUC зидовудина уменьшается на 48%+/-34%. Однако клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

Зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилирования ***ставудина*** при их одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется сопутствующее применение комбинации ставудина и препарата Эмлазид.

Взаимодействие с ***диданозином*** не изучено. Не требуется коррекции дозы.

При одновременном применении с ***флуконазолом*** в дозировке 400 мг 1 раз в сутки и зидовудином в дозировке 200 мг 3 раза в сутки наблюдается увеличение AUC зидовудина на 74% за счет ингибирования УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ). С учетом ограниченных данных клиническая значимость неизвестна. Необходим контроль токсических эффектов зидовудина.

Взаимодействие с ***фенобарбиталом*** не изучено. Потенциально незначительно уменьшает концентрацию зидовудина в плазме крови за счет индукции УДФ-ГТ. Недостаточно данных для рекомендаций коррекции дозы.

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

При одновременном применении ***вальпроевой кислоты*** в дозировке 250 мг или 500 мг 3 раза в сутки и зидовудина в дозировке 100 мг 3 раза в сутки наблюдается увеличение AUC зидовудина на 80% за счет ингибирования УДФ-ГТ. С учетом ограниченных данных клиническая значимость неизвестна. Необходим контроль токсических эффектов зидовудина.

Взаимодействие с ***ранитидином*** не изучено. Не требуется коррекции дозы.

Были получены сообщения об усилении анемии при применении ***рибавирина,*** когда зидовудин применялся в составе режима терапии ВИЧ-инфекции, однако точный механизм остается необъяснимым. Совместное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется из-за повышенного риска развития анемии.

Ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, инозин пранобекс способны изменять метаболизм зидовудина в результате конкурентного ингибирования процесса глюкуронизации или непосредственного подавления метаболизма зидовудина микросомальными ферментами печени. Перед назначением этих препаратов в сочетании с зидовудин + ламивудин, особенно для длительного лечения, необходимо оценить возможное лекарственное взаимодействие.

Одновременное применение, особенно для терапии острых состояний, зидовудина и потенциально нефротоксичных или миелосупрессивных препаратов (например, системное введение пентамидина, дапсона, пириметамина, ко-тримоксазола, амфотерицина В, флуцитозина, ганцикловира, интерферона, винкристина, винбластина и доксорубицина) также может повышать риск побочных эффектов зидовудина. При одновременном назначении зидовудин + ламивудин и любого из этих препаратов следует тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели и при необходимости снижать дозу одного или нескольких препаратов.

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Так как у некоторых пациентов, несмотря на прием препарата Эмлазид, могут развиться оппортунистические инфекции, может потребоваться назначение дополнительной терапии с целью профилактики инфекций. Для такой профилактики применяют ко-тримоксазол, пентамидин в форме аэрозоля, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии выраженного увеличения частоты побочных эффектов зидовудина при его применении одновременно с этими препаратами.

Нуклеозидные аналоги, нарушающие репликацию ДНК, такие как рибавирин, могут in vitro снижать противовирусную активность зидовудина. Одновременное применение таких лекарственных средств с зидовудином не рекомендуется. Одновременное применение зидовудина и доксорубицина не рекомендуется из-за взаимного ослабления активности каждого из лекарственных средств in vitro.

Особые указания

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

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

Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, такими как Эмлазид, не предотвращает риска передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности. Необходимо предупредить пациентов о возможном взаимодействии препарата Эмлазид с другими препаратами при их сопутствующем приеме.

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Оппортунистические инфекции

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

Гематологические нарушения

Возможно развитие анемии, нейтропении и лейкопении (обычно вторичной за счет нейтропении) у пациентов, получающих зидовудин. Эти явления чаще наблюдаются при назначении высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сутки) у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при сниженном костномозговом резерве до начала лечения. Поэтому у пациентов, получающих препарат Эмлазид, необходимо проводить тщательный контроль гематологических показателей. Указанные гематологические изменения обычно появляются не раньше, чем через 4-6 недель от начала терапии. У пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции показатели крови рекомендуется контролировать не реже одного раза в 2 недели в течение первых трех месяцев терапии, а затем — не реже одного раза в месяц. У пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции нежелательные реакции со стороны системы крови отмечаются редко. В данной ситуации общий анализ крови можно делать реже, ориентируясь на общее состояние пациента, например один раз в 1-3 месяца.

Может потребоваться специальный подбор дозы зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом Эмлазид, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например при концентрации гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов менее 1,0 х 10^9/л. Поскольку индивидуально подобрать дозу препарата Эмлазид невозможно, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Панкреатит

У пациентов, принимавших ламивудин и зидовудин, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или основным заболеванием — ВИЧ-инфекцией. При появлении у пациента боли в животе, тошноты, рвоты или повышения уровня биохимических маркеров, следует рассматривать возможность развития панкреатита. Следует прекратить прием препарата Эмлазид до исключения диагноза панкреатит.

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

У пациентов, принимавших антиретровирусные препараты - аналоги нуклеозидов, в виде монотерапии или в комбинации, в том числе, ламивудин и зидовудин, описаны редкие, но с возможным летальным исходом, случаи лактоацидоза и выраженной гепатомегалии с жировой дистрофией печени. Большинство случаев регистрировались у женщин.

Клинические симптомы лактоацидоза включают общую слабость, потерю аппетита, внезапную, необъяснимую потерю массы тела, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе), дыхательные нарушения (одышка и учащение дыхания), неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Следует соблюдать осторожность при применении аналогов нуклеозидов для лечения любого пациента (особенно - женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболеваний печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровней аминотрансфераз.

Липодистрофия

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, может наблюдаться перераспределение и/или накопление подкожно-жировой клетчатки, включая ожирение по центральному типу, дорсоцервикальное отложение жира («горб буйвола»), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение концентрации липидов в сыворотке и концентрации глюкозы в крови, как по отдельности, так и совместно.

Хотя все препараты из классов ингибиторов протеазы ВИЧ и НИОТ могут вызывать одну или несколько из перечисленных выше нежелательных реакций, связанных с общим синдромом, который часто называют липодистрофией, накопленные данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти нежелательные реакции.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию: например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно синергическую роль в развитии данного осложнения.

Отдаленные последствия этих нежелательных реакций пока неизвестны. Во время клинического обследования следует обращать внимание на признаки перераспределения подкожно-жировой клетчатки. Необходимо внимательно следить за концентрацией липидов в сыворотке и концентрацией глюкозы в крови. При нарушении липидного обмена назначают соответствующее лечение.

Синдром восстановления иммунитета

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент начала антиретровирусной терапии, проведение такой терапии может привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита В

Клинические исследования и данные пострегистрационного наблюдения по применению ламивудина свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В (HBV) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема ламивудина, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным поражением печени. Вследствие этого у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В при отмене препарата Эмлазид следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять уровень репликации вируса гепатита В.

Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита С

Усугубление анемии наблюдалось при сочетанном применении рибавирина и зидовудина, хотя механизм развития этого явления остается неясным. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение рибавирина и зидовудина, особенно у пациентов с зидовудин-индуцированной анемией в анамнезе. В этих случаях рекомендуется рассмотреть возможность смены режима антиретровирусной терапии с целью отмены зидовудина.

Заболевания печени

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Эффективность и безопасность зидовудина не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени.

У пациентов с хроническим гепатитом В или С, использующих комбинированную антиретровирусную терапию, увеличивается риск развития серьезных и потенциально приводящих к смерти нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии для лечения гепатита В или С, также обратитесь к соответствующей инструкции по применению для используемых лекарственных препаратов.

Пациенты с дисфункцией печени в анамнезе, включая хронический гепатит, имеют увеличенную частоту побочных реакций со стороны печени во время лечения комбинированной антиретровирусной терапией и должны быть обследованы. В этих случаях рекомендуется рассмотреть возможность прерывания или прекращения лечения.

Митохондриальная дисфункция

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов.

Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения со стороны обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Были зарегистрированы некоторые неврологические расстройства с поздним началом (гипертония, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными в настоящее время неизвестно. Любой ребенок, даже ВИЧ-отрицательный, подвергавшийся внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления соответствующих

99227

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

признаков или симптомов. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боль и скованность в суставах или трудности при движении.

Влияние лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось специального изучения влияния ламивудина и зидовудина на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Фармакологические свойства этих препаратов свидетельствуют о низкой вероятности такого влияния. Следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов ламивудина и зидовудина.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 150 мг

По 60 таблеток в контейнер из полиэтилена высокой плотности, укупоренный навинчивающейся крышкой, с пакетиком влагопоглотителя (силикагель) и негигроскопической ватой под крышкой. 1 контейнер вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

99227

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004427 230817
СОГЛАСОВАНО

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Эмкюр Фармасьютикалз Лтд., Индия

Эмкюр Хаус, Т-184, М.И.Д.С, Бхосари, Пуне - 411 026, Индия

Адрес места производства

Эмкюр Фармасьютикалз Лтд., Индия

Участок № 3, фаза II, Промышленный комплекс «СИДКО», Бари - Брахмана, Джамму (J&K) – 181133, Индия

Lane №:3, Phase II, SIDCO Industrial Complex, Bari - Brahmana, Jammu (J&K), - 181133, India

Претензии потребителей направлять по адресу:

117292 , г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 16, корп.2 офис 547

Тел +7 (499) 124 - 07 - 78

Уполномоченный представитель
Эмкюр Фармасьютикалз Лтд, Индия Горшков С.В.

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 9

99227