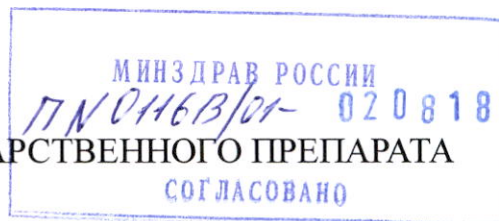


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



ЗЕФФИКС® / ZEFFIX®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания

«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « 02 0 8 1 8 » 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика	Фармакодинамика
<i>Механизм действия</i>	<i>Механизм действия</i>
Ламивудин является противовирусным препаратом, обладающим высокой активностью в отношении вируса гепатита В (ВГ В), доказанной на протестированных клеточных линиях и при экспериментальном заражении животных.	Ламивудин является противовирусным препаратом, обладающим высокой активностью в отношении вируса гепатита В (ВГ В), доказанной на протестированных клеточных линиях и при экспериментальном заражении животных.
Как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках ламивудин метаболизируется до ламивудина трифосфата, который является активной формой исходного соединения. In vitro внутриклеточный период полураспада ламивудина трифосфата в гепатоцитах составляет 17–19 ч. Ламивудина трифосфат является субстратом для ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Включение ламивудина	Как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках ламивудин метаболизируется до ламивудина трифосфата, который является активной формой исходного соединения. In vitro внутриклеточный период полураспада ламивудина трифосфата в гепатоцитах составляет 17–19 ч. Ламивудина трифосфат является субстратом для ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Включение ламивудина

Старая редакция	Новая редакция
трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК. Ламивудина трифосфат не оказывает влияния на нормальный клеточный метаболизм дезоксинуклеотидов. Он также является слабым ингибитором α- и β-ДНК-полимераз млекопитающих. Кроме того, ламивудина трифосфат не оказывает существенного влияния на содержание ДНК в клетках млекопитающих. В исследованиях по определению возможного влияния на структуру митохондрий, а также на содержание и функцию ДНК, у ламивудина не было выявлено значимых токсических эффектов. Ламивудин обладает очень слабой способностью снижать содержание митохондриальной ДНК, ненадолго включается в ее цепочку и не ингибирует γ-полимеразу митохондриальной ДНК.	трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК. Ламивудина трифосфат не оказывает влияния на нормальный клеточный метаболизм дезоксинуклеотидов. Ламивудина трифосфат также является слабым ингибитором α- и β-ДНК-полимераз млекопитающих. Кроме того, ламивудина трифосфат не оказывает существенного влияния на содержание ДНК в клетках млекопитающих. В исследованиях по определению возможного влияния на структуру митохондрий, а также на содержание и функцию ДНК, у ламивудина не были выявлены значимые токсические эффекты. Ламивудин обладает очень слабой способностью снижать содержание митохондриальной ДНК, на короткий промежуток времени включается в ее цепочку и не ингибирует γ-полимеразу митохондриальной ДНК.
Фармакокинетика <i>Всасывание</i> Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80–85 %. При приеме внутрь среднее время ($T_{\max}$) достижения максимальной концентрации в сыворотке крови ($C_{\max}$) составляет приблизительно 1 ч. При назначении препарата в терапевтических дозах, то есть 100 мг 1 раз в сутки, $C_{\max}$ составляет приблизительно 1,1–1,5 мкг/мл, самый	Фармакокинетика <i>Всасывание</i> Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80–85 %. При приеме внутрь среднее время ($T_{\max}$) достижения максимальной концентрации в сыворотке крови ($C_{\max}$) составляет приблизительно 1 ч. При назначении препарата в терапевтических дозах, то есть 100 мг 1 раз в сутки, $C_{\max}$

Старая редакция	Новая редакция
низкий уровень концентрации был 0,015–0,20 мкг/мл. Прием ламивудина вместе с пищей удлиняет $T_{\max}$ и снижает $C_{\max}$ (до 47 %), при этом прием пищи не влияет на общую степень всасывания ламивудина, рассчитанную на основании AUC (фармакокинетической кривой «концентрация-время»). Таким образом, ламивудин можно принимать независимо от приема пищи. <i>Распределение</i> При внутривенном введении объем распределения ламивудина составляет в среднем 1,3 л/кг. В терапевтическом диапазоне доз ламивудин имеет линейную фармакокинетику и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови. Ограниченные данные показали, что ламивудин проникает в центральную нервную систему и достигает спинномозговой жидкости. Через 2–4 ч после приема внутрь соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке составляет приблизительно 0,12. <i>Метаболизм</i> Большая часть ламивудина выводится в неизменном виде почками. Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма препарата в печени (5–10 %) и незначительной степени связывания с	составляет приблизительно 1,1–1,5 мкг/мл, самый низкий уровень концентрации составил 0,015–0,20 мкг/мл. Прием ламивудина вместе с пищей удлиняет $T_{\max}$ и снижает $C_{\max}$ (до 47 %), при этом прием пищи не влияет на общую степень всасывания ламивудина, рассчитанную на основании значения AUC (фармакокинетическая кривая «концентрация-время»). Таким образом, ламивудин можно принимать независимо от приема пищи. <i>Распределение</i> При внутривенном введении объем распределения ламивудина составляет в среднем 1,3 л/кг. В терапевтическом диапазоне доз ламивудин характеризуется линейной фармакокинетикой и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови. Ограниченные данные свидетельствуют, что ламивудин проникает в центральную нервную систему и достигает спинномозговой жидкости. Через 2–4 ч после приема внутрь соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке составляет приблизительно 0,12. <i>Метаболизм</i> Большая часть ламивудина выводится в неизменном виде почками. Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма препарата в печени (5–10 %) и

Старая редакция	Новая редакция
белками плазмы крови. <i>Выведение</i> Системный клиренс ламивудина составляет в среднем около 0,3 л/ч/кг. Период полувыведения — приблизительно 5–7 ч. Большая часть ламивудина выводится в неизменном виде почками посредством клубочковой фильтрации и активной секреции с помощью системы транспорта органических катионов. На долю почечного клиренса приходится около 70 % выведения ламивудина. Особые группы пациентов <i>Дети</i> Фармакокинетика ламивудина у детей не отличается от фармакокинетики у взрослых. Однако у детей клиренс ламивудина, скорректированный в зависимости от массы тела, выше, чем у взрослых, что выражается в снижении показателя AUC у детей. Наиболее высокий клиренс ламивудина наблюдается у детей в возрасте 2 лет и снижается к 12 годам, когда его значения становятся подобными таковым у взрослых. Равновесная AUC ламивудина была сопоставима у детей при его применении в дозе 3 мг/кг 1 раз в сутки и у взрослых при приеме 100 мг/сутки. Рекомендованная доза ламивудина для детей от 2 до 11 лет, составляющая 3 мг/кг 1 раз в сутки (максимально до 100 мг 1 раз в сутки), способна обеспечить сравнимую со взрослой дозой (100 мг в сутки) экспозицию ламивудина. Данные по фармакокинетике	незначительной степени связывания с белками плазмы крови. Влияние других веществ на фармакокинетику ламивудина <i>In vitro</i> ламивудин является субстратом белков MATE1, MATE2-K и OCT2. Показано, что триметоприм (ингибитор данных переносчиков лекарственных средств) при одновременном применении с сульфаметоксазолом повышает концентрацию ламивудина в плазме крови. Ламивудин является субстратом белка-переносчика OCT1, обеспечивающего всасывание в печени. Поскольку выведение печенью играет минимальную роль в клиренсе ламивудина, маловероятно, что лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием OCT1, имеют клиническое значение. Ламивудин является субстратом P-гр и BCRP <i>in vitro</i>, однако за счет его высокой биодоступности маловероятно, что эти переносчики играют значимую роль во всасывании ламивудина. Поэтому маловероятно, что одновременное применение лекарственных средств, являющихся ингибиторами этих эффлюксных переносчиков, повлияет на распределение и выведение ламивудина. Влияние ламивудина на фармакокинетику других веществ <i>In vitro</i> ламивудин демонстрирует

Старая редакция	Новая редакция
ламивудина у детей младше 2 лет ограничены. <i>Пациенты пожилого возраста</i> У пожилых пациентов возрастное снижение функции почек не оказывает существенного клинического влияния на выведение ламивудина при клиренсе креатинина меньше чем 50 мл/мин. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Исследования показали, что у пациентов с почечной недостаточностью нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина из организма. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> По результатам исследований с участием пациентов с печеночной недостаточностью (не инфицированные ВИЧ и ВГ В) установлено, что ламивудин хорошо переносится данной категорией пациентов, не вызывая изменений лабораторных показателей или профиля нежелательных реакций ламивудина. Нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику ламивудина. Ограниченные данные о пациентах, которым была проведена трансплантация печени, демонстрируют, что нарушение функции печени незначительно влияет на фармакокинетику ламивудина, если только не сочетается с почечной недостаточностью. <i>Беременные</i> У женщин на поздних сроках беременности	отсутствие или незначительную способность к ингибированию переносчиков лекарственных средств: транспортера органических анионов 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или Р-гликопротеина (P-gp), белка экстружии лекарственных средств и токсинов 1 (MATE1), MATE2-K или транспортера органических катионов 3 (OCT3). Таким образом, не ожидается, что ламивудин будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных средств, которые являются субстратами данных переносчиков лекарственных средств. <i>In vitro</i> ламивудин является ингибитором белков OCT1 и OCT2 со значениями ИК₅₀ 17 и 33 мкМ соответственно, однако ламивудин характеризуется незначительной способностью влиять на концентрации субстратов белков OCT1 и OCT2 в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции препарата (до 300 мг, что в три раза превышает максимальную рекомендованную дозу для лечения ВГ В). <i>Выведение</i> Системный клиренс ламивудина составляет в среднем около 0,3 л/ч/кг. Период полувыведения — приблизительно 5–7 ч. Большая часть ламивудина выводится в неизменном виде почками посредством

Старая редакция	Новая редакция
фармакокинетика ламивудина при приеме внутрь сходна с таковой у небеременных женщин.	клубочковой фильтрации и активной секреции с помощью системы транспорта органических катионов. На долю почечного клиренса приходится около 70 % выведения ламивудина. Особые группы пациентов <i>Дети</i> Фармакокинетика ламивудина у детей не отличается от фармакокинетики у взрослых. Однако у детей клиренс ламивудина при приеме препарата внутрь, скорректированный в зависимости от массы тела, выше, чем у взрослых, что выражается в снижении показателя AUC у детей. Наиболее высокие значения клиренса ламивудина наблюдаются у детей в возрасте 2 лет и снижаются к 12 годам, приближаясь к таковым у взрослых. Равновесная AUC ламивудина была сопоставима у детей при применении препарата в дозе 3 мг/кг 1 раз в сутки и у взрослых при приеме 100 мг/сутки. Рекомендованная доза ламивудина для детей от 2 до 11 лет, составляющая 3 мг/кг 1 раз в сутки (максимально до 100 мг 1 раз в сутки), способна обеспечить сравнимую с дозой для взрослых (100 мг в сутки) экспозицию ламивудина. Данные по фармакокинетике ламивудина у детей младше 2 лет ограничены. <i>Пациенты пожилого возраста</i> У пожилых пациентов возрастное снижение функции почек не оказывает существенного клинического влияния на выведение

Старая редакция	Новая редакция
	ламивудина при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Исследования показали, что у пациентов с почечной недостаточностью нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина из организма. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> По результатам исследований с участием пациентов с печеночной недостаточностью (не инфицированных ВИЧ и ВГВ) установлено, что ламивудин хорошо переносится данной категорией пациентов, не вызывая изменений лабораторных показателей или профиля нежелательных реакций ламивудина. Нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику ламивудина. Ограниченные данные о пациентах, которым была проведена трансплантация печени, демонстрируют, что нарушение функции печени незначительно влияет на фармакокинетику ламивудина, при условии отсутствия сопутствующей почечной недостаточности. <i>Беременные</i> У женщин на поздних сроках беременности фармакокинетика ламивудина при приеме внутрь сходна с таковой у небеременных женщин.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ По данным клинических исследований, проведенных с участием пациентов с	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <i>Краткий обзор профиля безопасности</i> Частота встречаемости нежелательных

Старая редакция	Новая редакция
хроническим гепатитом В, терапия препаратом Зеффикс® переносилась хорошо. Частота встречаемости нежелательных реакций и изменений лабораторных показателей (за исключением повышения активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК)) сходна при применении препарата Зеффикс® и плацебо. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями являются общее недомогание и быстрая утомляемость, боль и дискомфорт в горле, инфекции дыхательных путей, головная боль, дискомфорт и боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Частота встречаемости нежелательных реакций устанавливается оценочно: для большей части событий соответствующие данные для расчета частоты возникновения недоступны. Очень часто и часто встречающиеся нежелательные реакции определяли по данным клинических исследований, фоновая частота	реакций и отклонений лабораторных показателей от нормы (за исключением повышения активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК), см. информацию, представленную ниже) была сходной между пациентами, получавшими плацебо и ламивудин. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были недомогание и утомляемость, инфекции дыхательных путей, дискомфорт в горле и в области миндалин, головная боль, дискомфорт и боль в области живота, тошнота, рвота и диарея. <i>Сведения о нежелательных реакциях</i> Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Категории частоты встречаемости относятся только к нежелательным реакциям, которые были расценены по крайней мере как возможно связанные с ламивудином. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$) и <i>неизвестно</i> (невозможно оценить по имеющимся данным). Категории частоты встречаемости нежелательных реакций основываются преимущественно на данных клинических

Старая редакция	Новая редакция
встречаемости в группе плацебо не учитывалась при расчетах. Нежелательные реакции при применении препарата, выявленные в ходе пострегистрационных исследований, классифицировались как редко или очень редко встречающиеся.	исследований, включавших в общей сложности 1171 пациента с хроническим гепатитом В, которые получали лечение ламивудином в дозе 100 мг.
Данные клинических исследований	<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Неизвестно: тромбоцитопения.
Редко: ангионевротический отек.	<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень редко: лактоацидоз.
Очень повышение активности	<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>
часто: ферментов (АЛТ), что более	Редко: ангионевротический отек.
характерно для пациентов	<i>Нарушения со стороны печени и</i>
после окончания курса	<i>желчевыводящих путей</i>
лечения ламивудином, чем	Очень повышение активности
для пациентов группы	часто: АЛТ.
плацебо. Однако в	Были зарегистрированы случаи
контролируемых	обострения гепатита, выявленные
исследованиях с участием	преимущественно по повышению
пациентов с	активности АЛТ в сыворотке крови, во
компенсированной функцией	время и после прекращения лечения
печени, получающих	ламивудином. Большинство явлений
ламивудин или плацебо, не	разрешалось без лечения, однако в очень
обнаружено значимого	редких случаях наблюдались явления с
различия по частоте	летальным исходом.
повышения активности АЛТ в	<i>Нарушения со стороны кожи и</i>
сочетании с повышением	<i>подкожных тканей</i>
концентрации билирубина	Часто: сыпь, зуд.
и/или с признаками	<i>Нарушения со стороны скелетно-</i>
печеночной недостаточности.	<i>мышечной и соединительной тканей</i>
Не установлено, связано ли	Часто: повышение активности
обострение хронического	КФК, мышечные
	нарушения, включая

Старая редакция	Новая редакция
гепатита с терапией ламивудином или предшествующим основным заболеванием. Были зарегистрированы случаи обострения гепатита, выявленные преимущественно по повышению сывороточной активности АЛТ, во время и после прекращения лечения ламивудином. Большинство явлений разрешалось без лечения, однако, в очень редких случаях наблюдались случаи со смертельным исходом. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> Часто: сыпь. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> Часто: повышение активности ферментов (КФК). <u>Аллергические реакции</u> Часто: кожная сыпь, кожный зуд. Данные пострегистрационных исследований В дополнение к нежелательным реакциям, установленным в ходе клинических исследований, при пострегистрационном применении препарата Зеффикс® выявлены следующие нежелательные реакции. <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> Очень редко: тромбоцитопения. <i>Нарушения со стороны скелетно-</i>	миалгию и спазмы¹. Неизвестно: рабдомиолиз. 1 – в исследованиях фазы III частота, наблюдаемая в группе лечения ламивудином, была не выше, чем в группе плацебо. <i>Дети</i> На основании ограниченных данных исследований с участием детей в возрасте от 2 до 17 лет не было выявлено новых проблем безопасности по сравнению со взрослыми. <i>Другие особые группы пациентов</i> У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечались случаи развития панкреатита и периферической нейропатии (или парестезии). У пациентов с хроническим гепатитом В различий по частоте встречаемости этих явлений между пациентами, получавшими плацебо и получавшими ламивудин, не отмечено.

Старая редакция	Новая редакция
<i>мышечной и соединительной ткани</i> Часто: мышечные нарушения, включая миалгию и спазмы. Очень рабдомиолиз. редко: У пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдались случаи развития панкреатита и периферической нейропатии (или парестезии), однако не установлено четкой связи этих осложнений с терапией ламивудином. Не было выявлено различия по частоте встречаемости этих осложнений в группах пациентов с хроническим гепатитом В, принимавших препарат Зеффикс® или плацебо. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших комбинированную терапию аналогами нуклеозидов, отмечались случаи лактоацидоза, который обычно сопровождался выраженной гепатомегалией и жировой дистрофией печени. Имеются отдельные сообщения о таких же нежелательных реакциях у пациентов с гепатитом В с декомпенсированной печеночной недостаточностью, однако нет данных, подтверждающих связь этих осложнений с приемом препарата Зеффикс®.	
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ Исследования межлекарственных взаимодействий выполнялись только у взрослых пациентов. Вероятность	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Исследования межлекарственных взаимодействий выполнялись только у взрослых пациентов. Вероятность

Старая редакция	Новая редакция
метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма ламивудина, незначительной степени связывания с белками плазмы крови и выведения препарата преимущественно почками в неизмененном виде. Большая часть ламивудина выводится путем активной секреции (система транспорта органических катионов). Следует учитывать возможность взаимодействия с другими одновременно применяемыми препаратами, в особенности с теми, основным механизмом выведения которых является активная почечная секреция с помощью системы транспорта органических катионов, например, с триметопримом. Другие препараты (в частности, ранитидин и циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. Препараты, которые выводятся преимущественно посредством активного транспорта органических анионов или путем клубочковой фильтрации, по всей видимости, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином. <i>Триметоприм + сульфаметоксазол:</i> одновременное применение триметоприма + сульфаметоксазола в дозе 160 мг + 800 мг приводит к увеличению экспозиции ламивудина примерно на 40 %. Ламивудин не влияет на фармакокинетику	метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма ламивудина, незначительной степени связывания с белками плазмы крови и выведения препарата преимущественно почками в неизмененном виде. Большая часть ламивудина выводится путем активной секреции (система транспорта органических катионов). Следует учитывать возможность взаимодействия с другими одновременно применяемыми препаратами, в особенности с теми, основным механизмом выведения которых является активная почечная секреция с помощью системы транспорта органических катионов, например, с триметопримом. Другие препараты (в частности, ранитидин и циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. Препараты, которые выводятся преимущественно посредством активного транспорта органических анионов или путем клубочковой фильтрации, по всей видимости, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином. Лекарственные взаимодействия, связанные с ламивудином <i>Триметоприм + сульфаметоксазол:</i> одновременное применение триметоприма + сульфаметоксазола в дозе 160 мг + 800 мг приводит к увеличению

Старая редакция	Новая редакция
триметоприма и сульфаметоксазола. Однако при отсутствии почечной недостаточности отсутствует необходимость в снижении дозы ламивудина. <i>Зидовудин:</i> при одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдалось умеренное (на 28 %) увеличение $C_{\max}$ зидовудина, однако AUC существенно не изменялась. Зидовудин не влиял на фармакокинетику ламивудина. <i>Интерферон-альфа:</i> не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия ламивудина с интерфероном-альфа при одновременном применении этих препаратов. У пациентов, одновременно получавших ламивудин и иммунодепрессанты (например, циклоспорин А), клинически значимые неблагоприятные взаимодействия не отмечались, однако специальных исследований взаимодействий не проводилось. <i>Эмтрицитабин:</i> при одновременном приеме ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Поэтому эмтрицитабин не должен одновременно применяться с ламивудином. Кроме того, препарат Зеффикс® не должен одновременно применяться с другими препаратами, содержащими ламивудин. <i>Кладрибин:</i> <i>in vitro</i> ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование	экспозиции ламивудина примерно на 40 %. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола. Однако при отсутствии почечной недостаточности отсутствует необходимость снижения дозы ламивудина. <i>Зидовудин:</i> при одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдалось умеренное (на 28 %) увеличение $C_{\max}$ зидовудина, однако общая экспозиция (AUC) существенно не изменялась. Зидовудин не влиял на фармакокинетику ламивудина. <i>Интерферон-альфа:</i> не наблюдалось фармакокинетическое взаимодействие ламивудина с интерфероном-альфа при одновременном применении этих препаратов. У пациентов, одновременно получавших ламивудин и иммунодепрессанты (например, циклоспорин А), клинически значимые неблагоприятные взаимодействия не отмечались, однако специальные исследования по оценке взаимодействия не проводились. <i>Эмтрицитабин:</i> при одновременном применении ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Поэтому эмтрицитабин не должен применяться одновременно с ламивудином. Кроме того, препарат Зеффикс® не должен одновременно применяться с другими препаратами, содержащими ламивудин.

Старая редакция	Новая редакция
кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина при одновременном применении в клинических условиях. Некоторые клинические данные подтверждают возможность взаимодействия ламивудина и кладрибина. Поэтому одновременно применять ламивудин и кладрибин не рекомендуется.	<i>Кладрибин</i>: <i>in vitro</i> ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина при одновременном применении в клинических условиях. Некоторые клинические данные подтверждают возможность взаимодействия ламивудина и кладрибина. Поэтому одновременно применять ламивудин и кладрибин не рекомендуется. Сорбитол: одновременное применение раствора сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) с однократной дозой 300 мг (суточная доза для взрослых пациентов с ВИЧ) ламивудина в виде раствора для приема внутрь приводило к дозозависимому снижению экспозиции ламивудина (AUC_{∞}) на 14 %, 32 % и 36 % и C_{max} ламивудина на 28 %, 52 % и 55 % у взрослых соответственно. По возможности следует избегать применения ламивудина с сорбитолсодержащими препаратами или рассмотреть необходимость более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ, если невозможно избежать длительного одновременного применения.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Артеменко И.Н.