

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
«Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің
сапасы мен қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2019 жылғы «20» желтоқсан
№N025425 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Эпивир®

Саудалық атауы

Эпивир®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Ламивудин

Дәрілік түрі

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 150 мг

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: ламивудин, 150 мг,

қосымша заттар: микрокристалды целлюлоза, натрий крахмалының гликоляты (А типі), магний стеараты,

қабықтың құрамы: опадрай® ақ YS-1-7706-G: гипромеллоза, титанның костотығы (E171), макрогол 400, полисорбат 80.

Сипаттамасы

Ромб түріндегі, ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған, екі жағында сызығы және "GX CJ7" өрнегі бар таблеткалар

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы дәрілер. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. Кері транскриптазаның нуклеозидті және нуклеотидті тежегіштері. Ламивудин.

АТХ коды J05AF05

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Ламивудин асқазан-ішек жолынан жақсы сіңеді. Ішке қабылдағаннан кейін ересектердегі ламивудиннің биожетімділігі әдетте 80-85% құрайды, ламивудиннің сарысудағы ең жоғарғы концентрациясына (C_{\max}) жететін орташа (t_{\max}) уақыты 1 сағатқа жуық құрайды. 150 мг емдік дозада тәулігіне екі рет қолданғанда қан плазмасындағы ламивудиннің C_{\max} және C_{\min} орташа мәндері (вариация коэффициенті, КВ) тепе-тең күйде тиісінше 1,2 мкг/мл (24 %) және 0,09 мкг/мл (27 %) құраған. Дозалаудың 12 сағаттық аралғы бойы АUC орташа мәні (КВ) 4,7 мкг×сағ/мл (18%) құрайды. 300 мг емдік дозада тәулігіне бір рет қолданған кезде C_{\max} , C_{\min} орташа мәндері (КВ) және 24 сағаттық АUC тепе-тең күйде тиісінше 2,0 мкг/мл (26 %), 0,04 мкг/мл (34 %) және 8,9 мкг×сағ/мл (21 %) құрады.

150 мг таблетка АUC $_{\infty}$, C_{\max} және t_{\max} негізінде 300 мг таблетка дозасына биобаламалы және пропорционалды.

Эпивир[®] препаратын таблетка түрінде қолдану Эпивир[®] препаратын ересектерде АUC $_{\infty}$ және C_{\max} негізінде ішке қабылдауға арналған ерітінді түрінде қолдануға баламалы. Ересектер мен балалар арасында сіңуінде айырмашылықтар байқалған.

Ламивудинді тамақпен бірге қабылдау сіңірілудің жалпы дәрежесіне әсер етпейді («концентрация-уақыт» қисығы негізінде есептелген), бірақ ең жоғарғы концентрациясына (C_{\max}) жететін орташа (t_{\max}) уақытты баяулатады. Ламивудинді тамақпен бірге қабылдағанда дозасын түзету талап етілмейді.

Ұнтақталған таблетканы аз мөлшердегі сұйық немесе жартылай сұйық тамақпен қабылдау өнімнің фармакологиялық сипатына және препараттың клиникалық тиімділігіне әсер етпейді, бұл препараттың ұсақталып және 100 % ерітілуі, соңынан дереу қабылдануына есептелген ламивудиннің сулы ортада ерітілуінің *in vitro* деректерімен расталған.

Таралуы

Ламивудиннің емдік дозалар диапазонындағы фармакокинетикасы дозаға тәуелді және плазма ақуыздарымен болымсыз дәрежеде байланысады. Ламивудин орталық жүйке жүйесіне (ОЖЖ) және жұлын сұйықтығына өтеді. Ішке қабылдағаннан кейін 2-4 сағат өткенде ликвордағы ламивудин концентрациясының оның сарысудағы концентрациясына арақатынасы шамамен 0,12 құрайды.

Метаболизмі

Ламивудиннің орташа жүйелі клиренсі шамамен 0,32 л/кг/сағат құрайды. Ламивудин негізінен бүйрекпен (70%-дан астамы) белсенді өзекшелік секреция (органикалық катиондарды тасымалдау жүйесі) арқылы, сондай-ақ бауырдағы метаболизм арқылы (10%-дан азы) шығарылады.

Ламивудиннің белсенді түрі - жасушаішілік ламивудин трифосфатының жасушалардан жартылай шығарылу кезеңі (16-19сағ.), оның плазмадан жартылай шығарылу кезеңіне (5-7 сағ.) карағанда, ұзақтау болады.

Тәулігіне 1 рет 300 мг дозада қабылдағанда ламивудиннің фармакокинетикалық параметрлері оның 24 сағат ішіндегі «концентрация-

уақыт» қисығы астындағы аудан (AUC_{24}) және жасушаішілік трифосфатқа арналған C_{max} көрсеткіштері бойынша тәулігіне 2 рет 150 мг дозада қабылдаған кездегі осындай шамаларға баламалы.

Бауырдағы шектеулі метаболизміне, плазма ақуыздарымен байланысуының болымсыз дәрежесіне және ламивудиннің бүйрек арқылы өзгермеген күйде толықтай дерлік шығарылуына қарай ламивудиннің басқа препараттармен жағымсыз сипаттағы өзара әрекеттесу ықтималдығы өте аз.

Балалар

Ламивудиннің абсолюттік биожетімділігі (58%-66%) 12 жастан кіші пациенттерде төмендеу және әлдеқайда ауытқымалы болды.

Ламивудин таблеткаларын басқа антиретровирустық таблеткалармен бір мезгілде қабылдау ішуге арналған ерітіндіні басқа антиретровирустық ішуге арналған ерітінділермен бір мезгілде қабылдауға қарағанда балаларда плазмадағы AUC_{∞} және C_{max} жоғарырақ көрсеткіштеріне алып келеді.

Сондай-ақ, препараттың барлық дозасын бір рет қабылдау дозалаудың екі реттік режиміне баламалы екені де дәлелденді. Ламивудинді 3 айлықтан кіші балаларда қабылдау туралы деректер шектеулі. 1 апталық жаңа туған нәрестелерде креатинин клиренсі үлкендеу жастағы балалармен салыстырғанда төмен болған, бұл бүйрек функциясының жетілмеуінен және сіңірілуінің әртүрлі дәрежесінен болуы ықтимал. Осылайша, ересектерге және үлкендеу жастағы балаларға тән экспозицияға қол жеткізу үшін жаңа туған нәрестелерге ламивудинді 2 мг/кг дозада тағайындау ұсынылады. Жаңа туған 1 апта болмаған нәрестелерде ламивудин қолдану туралы деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Жасы 65-тен асқан пациенттердегі ламивудиннің фармакокинетикасы жөнінде деректер жоқ.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауырының орташа және ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде ламивудиннің қолданылуы жөніндегі мәліметтер бауыр функциясы бұзылуының ламивудиннің фармакокинетикасына түбегейлі әсер етпейтінін айғақтайды.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылғанда ламивудиннің плазмалық концентрациясы ұлғаяды. Креатинин клиренсі 50 мл/мин төмен пациенттерде ламивудиннің дозасы азайтылуы тиіс.

Жүктілік

Жүкті әйелдердегі ламивудин фармакокинетикасы жүкті емес әйелдердегі осындайға сәйкес.

Ламивудиннің плацента арқылы пассивті трансмиссиясын ескергенде, ламивудиннің сарысудағы және жаңа туған нәрестенің кіндігіндегі концентрациясы босанушы анадағы ламивудин концентрациясымен бірдей болады.

Фармакодинамикасы

Эпивир® - тікелей әсер ететін вирусқа қарсы дәрі, кері транскриптаза нуклеозидті тежегіші.

Эпивир® АИТВ-1 және АИТВ-2 репликациясының тиімділігі жоғары іріктеп әсер етуші тежегіші болып табылады. Сондай-ақ зидовудинге төзімді АИТВ штаммдарына да қатысты белсенді. Жасушалар ішінде Эпивир® жасушаішілік жартылай ыдырау кезеңі 16-19 сағат болатын 5'-трифосфатқа дейін (белсенді түрі) метаболизденеді. Ламивудин 5'-трифосфаты АИТВ-тың РНҚ- және ДНҚ тәуелді кері транскриптазасын елеусіз дәрежеде тежейді. Негізгі әсер ету механизмі - АИТВ-тың кері транскрипция үдерісінде ДНҚ-ның өсу үстіндегі тізбегінің синтезін бөгеу.

Эпивир® басқа антиретровирустық препараттардың (абакавир, диданозин, невирапин, зальцитабин және зидовудин) антагонисі емес.

Эпивир® ДНҚ-ның қалыпты жасушалық метаболизмін бұзбайды және жасушалардағы ядролық және митохондрияльді ДНҚ құрамына аса ықпалды әсер етпейді.

Эпивир® шеткері қанның лимфоциттеріне, сондай-ақ лимфоцитарлы және моноцит-макрофаг жасушалық желілеріне және сүйек кемігінің басқа діндік жасушаларына әлсіз цитоуытты әсер етеді. Осылайша, Эпивир® жоғары емдік индексті иеленеді.

АИТВ-1-дің Эпивир® препаратына төзімділігінің даму себептерінің бірі - АИТВ кері транскриптазасының белсенді сайтымен тығыз байланыстағы M184V вирус геномында өзгерістердің пайда болуы. Арасында Эпивир® бар біріктірілген антиретровирустық ем алатын науқастарда M184V мутациясы бар АИТВ-1 штаммдары пайда болуы мүмкін. Вирустың мұндай штаммдары Эпивир® препаратына деген сезімталдықтың төмендеуімен және репликация қабілетінің әлсіреуімен сипатталады. Зидовудинге төзімді АИТВ штаммдары, ламивудинге төзімділік бір мезгілде дамыған жағдайда, зидовудинге қайта сезімталдық дамуы мүмкін. Бұл құбылыстың клиникалық тұрғыдағы мәні анықталмаған.

M184V бөлігіндегі мутациялар АИТВ-тың кері транскриптаза нуклеозидтік тежегіштерінің тобындағы препараттарға ғана айқаспалы төзімділігінің пайда болуына әкеледі. Зидовудин және ставудин ламивудинге төзімді АИТВ-1 штаммдарына қатысты антиретровирустық белсенділігін сақтайды. Егер төзімділік тек M184V бөлігінің мутациясынан ғана туындаса, абакавир ламивудинге төзімді АИТВ-1 штаммдарына қатысты антиретровирустық белсенділігін сақтайды. M184V мутациясы бар АИТВ штаммдарының диданозинге және зальцитабинге сезімталдығының 4 дүркіннен көп емес мөлшерде төмендегені анықталды, бұл фактінің клиникалық мәні белгісіз.

Ламивудин және зидовудинді бірге тағайындағанда АИТВ-1 вирустық жүктемесінің төмендегені және CD-4 жасушалары мөлшерінің артқаны көрсетілген. Ауырудың үдеуі мен өлім жағдайы қаупінің елеулі төмендеуі. Ламивудинмен монотерапияға ламивудинге резистенттілік дамуы анықталды. Дәлелді база ламивудин және зидовудинді бірге

тағайындағанда оның зидовудинге резистенттілік дамуының баяулататынын көрсетеді.

Эпивир® қамтылған біріктірілген антиретровирустық ем M184V локусында мутациялары бар АИТВ штаммдарына қатысты, сондай-ақ нативті пациенттерді емдегенде де тиімді екені көрсетілген.

Қолданылуы

- АИТВ-инфекциясын балалар мен ересектерде біріктірілген антиретровирустық терапия құрамында емдеуде

Қолдану тәсілі және дозалары

Емді АИТВ инфекциясын емдеу тәжірибесі бар дәрігер бастауы тиіс.

Эпивир® препаратын тамақтануға байланыссыз қабылдауға болады.

Барлық доза қабылдануын қамтамасыз ету үшін таблетканы бөлмей толық жұтқан жөн.

Эпивир®, сондай-ақ үш айдан асқан және дене салмағы 14 кг аспайтын балаларға немесе таблеткаларды жұта алмайтын пациенттер үшін ішке қабылдауға арналған ерітінді түрінде қолжетімді.

Сонымен қатар таблетканы жұта алмайтын пациенттер үшін таблетканы үгітіп, аздаған мөлшердегі жартылай сұйық тамаққа немесе сұйықтыққа қосуға болады; әзір болған бүкіл қоспаны бірден қабылдау керек.

Ересектер, жасөспірімдер және балалар (дене салмағы 25 кг кем емес):

Препараттың ұсынылатын дозасы тәулігіне 300 мг құрайды. Бір қабылдауға тәулігіне екі рет 150 мг немесе тәулігіне бір рет 300 мг қабылдауға болады.

300 мг таблетка тәулігіне бір рет қабылдау режимі кезінде ғана қолдануға жарамды.

Балалар (дене салмағы 25 кг аз):

Дозалауды Эпивир® таблеткалары үшін ұсынылған дене салмағы мәндерінің диапазондарына сәйкес жүзеге асыру керек.

Дене салмағы ≥ 20 және < 25 кг балалар: ұсынылған доза тәулігіне 225 мг құрайды. Оны 75 мг (150 мг таблетканың жартысы) таңертең және 150 мг (бір тұтас таблетка 150 мг) кешке немесе 225 мг (бір жарым таблетка 150 мг) түрінде тәулігіне бір рет қабылдауға болады.

Дене салмағы 14-тен < 20 кг дейінгі балалар: ұсынылған доза тәулігіне 150 мг құрайды. Оны 75 мг (150 мг таблетканың жартысы) тәулігіне екі рет немесе 150 мг (бір тұтас таблетка 150 мг) түрінде тәулігіне бір рет қабылдауға болады.

Препаратты тәулігіне екі рет дозалау режимінен тәулігіне бір рет дозалау режиміне ауысатын пациенттер препаратты соңғы қабылдаудан кейін шамамен 12 сағаттан соң тәулігіне бір рет ұсынылған тәуліктік дозаны тәулігіне екі рет қабылдау режимінде қабылдауы тиіс, содан кейін тәулігіне бір рет ұсынылған тәуліктік дозаны шамамен әрбір 24 сағат сайын қабылдауы керек. Препаратты тәулігіне екі рет қабылдау режиміне қайта келген кезде пациенттер тәулігіне екі рет қабылдау үшін ұсынылған

дозаны препаратты тәулігіне бір рет режимінде соңғы қабылдағаннан кейін шамамен 24 сағаттан соң қабылдауы қажет.

Пациенттердің ерекше тобы:

Егде жастағы адамдар: арнайы деректер жоқ; алайда бүйрек функциясының жас ерекшелігіне қарай төмендеуінен және гематологиялық көрсеткіштердің өзгеруінен пациенттердің осы санатына ерекше назар аудару керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер: бүйрек функциясы орташа және ауыр дәрежеде бұзылған пациенттерде ламивудин концентрациясы клиренстің төмендеуі салдарынан жоғарылайды. Осы себептен дозаны Эпивир® препаратын ішке қабылдауға арналған ерітінді түрінде қолдана отырып, креатинин клиренсі 30 мл/мин төмен төмендетілген пациенттер үшін түзету керек (кестені қараңыз).

Дозалау бойынша ұсынымдар – Ересектер, жасөспірімдер және балалар (дене салмағы кемінде 25 кг):

Креатинин клиренсі (мл/мин)	Бірінші доза	Демеуші доза
≥ 50	300 мг немесе 150 мг	300 мг тәулігіне бір рет 150 мг тәулігіне 2 рет
30-дан < 50 дейін	150 мг	150 мг тәулігіне бір рет
< 30 Егер 150 мг аз доза қажет болса, ішке қабылдауға арналған ерітіндіні қолдану керек		
15-тен < 30 дейін	150 мг	100 мг тәулігіне бір рет
5-тен < 15 дейін	150 мг	50 мг тәулігіне бір рет
< 5	50 мг	25 мг тәулігіне бір рет

Бүйрек функциясы бұзылған балаларда ламивудинді қолдану жөніндегі деректер жоқ. Ересектердегі ұқсас балалардағы креатинин клиренсі мен ламивудин клиренсі арасындағы корреляция туралы болжам негізінде бүйрек функциясы бұзылған балаларда дозаны креатинин клиренсіне сәйкес ересектердегі сияқты пропорцияда төмендету ұсынылады.

Эпивир® препараты ішуге арналған 10 мг/мл ерітінді түрінде бүйрек функциясы бұзылған бала пациенттерде ұсынылған демеуші дозаға қол жеткізу үшін барынша қолайлы дәрілік нысаны болуы мүмкін

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер: бауыр функциясының орташа және ауыр бұзылуы бар пациенттерде алынған деректер бауыр функциясының бұзылуы ламивудиннің фармакокинетикасына елеулі әсер етпейтінін көрсетеді. Бұл деректерді ескере отырып, бүйрек функциясының бұзылуы болмаған кезде бауыр функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді.

Жағымсыз әсерлері

Төменде тізілген жағымсыз реакциялар АИТВ ауруларын ламивудинмен монотерапия барысында және оны басқа антиретровирустық препараттармен біріктірілімінде емдеу барысында анықталды. Көптеген

жағдайларда көрсетілген реакциялардың дәрілік препаратқа жағымсыз әсер болып табылатыны немесе негізгі аурудың салдары екені түсініксіз. Жағымсыз әсерлердің анықталу жиілігі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10\ 000$, бірақ $< 1/1000$), өте сирек ($< 1/10\ 000$), жеке-дара мәлімдеулерді қоса.

Жиі

- бас ауыруы, ұйқысыздық
- жүрек айнуы, құсу, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, диарея
- бөртпе, алопеция
- артралгиялар, бұлшықет бұзылулары
- қажығыштық/әлсіздік, қызба, дімкәстік
- гиперлактатемия
- жөтел, мұрын симптомдары

Жиі емес

- нейтропения, анемия, тромбоцитопения
- бауыр ферменттері белсенділігінің транзиторлы жоғарылауы (АСТ, АЛТ)

Сирек

- лактоацидоз
- тері асты шелмайларының қайта таралуы/жиналуы (липодистрофия) - бұл реакцияның этиологиясы мультифакторлық, антиретровирустық препараттарды біріктіре қолдануды қоса
- панкреатит (препарат қабылдаумен байланысы анықталмаған), сарысулық амилаза белсенділігі жоғарылауы
- гепатит
- рабдомиолиз (қаңқа бұлшықеттерінің жедел некрозы)
- ангроневроздық ісіну (Квинке ісінуі)

Өте сирек

- сүйек кемігінің эритроидты өскінінің аплазиясы
- парестезиялар
- шеткері нейропатия (препарат қабылдаумен байланысы анықталмаған)
- лактоацидоз

Антиретровирустық ем кезінде дене салмағының ұлғаюы және қандағы липидтер мен глюкоза концентрациясының жоғарылауы мүмкін.

Ауыр иммунитет тапшылығы бар АИТВ-инфекциясы бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емнің басында симптомсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакцияларының дамуы мүмкін. Аутоиммундық бұзылыстар да (Грейвс ауруы тәрізділер) иммунитеттің реактивациясы жағдайында сипатталған; алайда аурудың басталуы біршама кең ауқымда ауытқуы мүмкін, және мұндай реакциялар емдеуді бастағаннан кейін көп ай өткеннен кейін пайда болуы мүмкін.

АИТВ инфекциясы өршуі және/немесе антиретровирустық емі ұзаққа созылған пациенттерде, әсіресе бір немесе бірнеше қауіп факторы (кортикостероидтар, бисфосфонаттар қабылдау, алкогольді шамадан тыс тұтыну, ауыр иммуносупрессия, дене салмағының жоғары индексі)

болғанда остеонекроз жағдайлары туралы хабарламалар бар. Остеонекроз жиілігі белгісіз.

Ересектермен салыстырғанда педиатриялық АИТВ жұқтырған 3 айдан 17 жасқа дейінгі пациенттерде абакавир мен ламивудинді тәулігіне бір немесе екі рет қолданған кезде қолдану қауіпсіздігі сақталады.

Препараттың болжамды жағымсыз реакциялары туралы деректер ұсыну дәрілік заттың пайда/қауіп арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуге мүмкіндік беретін аса маңызды сәт болып табылады. Медицина қызметкерлері нұсқаулықтың соңында көрсетілген байланыс деректері бойынша, сонымен қатар ұлттық ақпарат жинау жүйесі арқылы кез келген болжамды жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсынуы керек.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- ламивудинге немесе препараттың кез келген басқа компонентіне жоғары сезімталдық

- 6 жасқа дейінгі балалық жас (ішке қабылдауға арналған ерітінді қолдану ұсынылады)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Метаболизмінің және плазма ақуыздарымен байланысуының елеусіздігіне, өзгермеген ламивудиннің бүйректік механизм арқылы іс жүзінде толық шығарылуына байланысты Эпивир® препаратының басқа препараттармен метаболизмдік өзара әрекеттесу ықтималдығы өте төмен.

Ламивудин организмнен негізінен белсенді өзекшелік секреция жолымен органикалық катиондарды тасымалдау жүйесі арқылы шығарылады. Ламивудиннің бөліп шығару механизмі осындай препараттармен, мысалы триметоприммен өзара әрекеттесуі мүмкін екенін ескеру керек. Басқа препараттар (мысалы, ранитидин, циметидин) көрсетілген механизмнің көмегімен тек ішінара шығарылады және Эпивир® препаратымен өзара әрекеттеспейді.

Органикалық аниондарды тасымалдау жүйесі арқылы белсенді бүйректік секреция немесе шумақтық сүзілу жолымен шығарылатын препараттар, ламивудинмен клиникалық елеулі өзара әрекеттесуге түспейді деп болжамданады.

Зидовудин/Диданозин. Эпивир® препараты мен зидовудинді бір мезгілде қолданғанда плазмадағы зидовудиннің C_{max} орташа артқаны (28%-ға) байқалады, бұл кезде АUC оншалықты өзгермейді. Зидовудин Эпивир® препаратының фармакокинетикасына әсер етпейді.

Триметоприм / сульфаметоксазол. Триметоприм / сульфаметоксазолды 160/800 мг дозада бір мезгілде қабылдау қан плазмасындағы Эпивир® концентрациясын триметоприммен өзара әрекеттесу есебінен шамамен 40 % жоғарылатады; сульфаметоксазол компоненті өзара әрекеттесуге қатыспайды. Алайда, бүйрек функциясы бұзылмаған жағдайда Эпивир® дозасын төмендету қажет емес. Триметопримнің және сульфаметоксазолдың фармакокинетикасына Эпивир® ықпал етпейді. Бұл

препараттарды бір мезгілде қолдану қажет болған жағдайда, пациенттер дәрігердің бақылауында болуы тиіс. Эпивирді® пневмоцистік пневмонияны және токсоплазмозды емдеуге тағайындалатын ко-тримоксазолдың жоғары дозаларымен бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек. Басқа дәрілік препараттармен бір мезгілде қолданған кезде, әсіресе органикалық катиондарды тасымалдау жүйесі арқылы бүйректегі белсенді секреция негізгі шығарылу жолы болып табылатын жағдайларда өзара әрекеттесу мүмкіндігін ескеру керек, мысалы триметоприммен. Басқа дәрілік препараттар (мысалы, ранитидин, циметидин) осы механизм арқылы ішінара ғана шығарылады, және олардың ламивудинмен өзара әрекеттесуі көрсетілмеген.

Нуклеозидті аналогтар (мысалы, зидовудин және даданозин сияқты), бұл механизмнің көмегімен шығарылмайды, және олардың ламивудинмен өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

Зальцитабин. Эпивир® препараты мен залцитабин бір мезгілде тағайындалғанда ламивудин соңғысының жасушаішілік фосфорлануын тежеуі мүмкін. Осыған байланысты препараттардың осындай біріктірілімі ұсынылмайды.

Эмтрицитабин. Эпивир® препаратын және эмтрицитабинды бір мезгілге тағайындағанда, ламивудин соңғысының жасушаішілік фосфорлануын тежеуі мүмкін. Бұдан басқа бұл препараттардың резистенттік даму механизмі бірдей (M184V генінің мутациясы), осыған байланысты бұл препараттарды біріктірілген ем құрамында тағайындағанда ем тиімділігі шектеулі болуы мүмкін. Осылайша, Эпивир® препаратын және эмтрицитабинді немесе құрамында оның бекітілген дозасы бар препараттарды бірге тағайындау ұсынылмайды.

In vitro ламивудин кладрибиннің жасушаішілік фосфорлануын тежейді, бұл осы біріктірілімді клиникалық жағдайларда қолданған кезде кладрибиннің тиімсіз болуының әлеуетті қаупін тудырады. Сондай-ақ кейбір клиникалық деректер де ламивудин мен кладрибиннің арасындағы өзара әрекеттесу мүмкіндіктерін қостайды. Сол себептен ламивудинді кладрибинмен бірге қолдану ұсынылмайды.

СҮРЗА изоферменті ламивудиннің метаболизміне қатыспайды, сондықтан бұл жүйемен метаболизденетін дәрілік препараттармен (мысалы, протеаза тежегіштері, ИП) өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

Айрықша нұсқаулар

Эпивир® препаратын монотерапия ретінде қолдану ұсынылмайды.

Пациенттерге антиретровирустық препараттармен, соның ішінде Эпивир® препаратымен емдеудің басқа адамдарға жыныстық байланыс немесе қан құю кезінде АИТВ-тың берілу қатерін тойтара алмайтыны туралы ескерту керек, сондықтан пациенттер тиісті сақтану шараларын қадағалауға тиіс.

Эпивир® немесе басқа антиретровирустық препараттарды қабылдайтын пациенттерде оппортунистік инфекциялардың немесе басқа асқынулардың

дамуы мүмкін, сондықтан олар АИТВ-инфекциясын емдеу тәжірибесі бар дәрігердің мұқият қадағалауында болуға тиісті.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясының орташа және ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде ламивудин клиренсі төмендегендіктен ламивудиннің плазмадағы концентрациясы жоғарылаған, сондықтан креатинин клиренсі 50 мл/мин кем болғанда препараттың дозасын азайту қажет.

Үштік нуклеозидтік ем:

Ламивудинді тенофовир дизопроксил фумаратпен және абакавирмен, сондай-ақ тенофовир дизопроксил фумаратпен және диданозинмен біріктірілімде тәулігіне бір рет қолданған кездегі ерте сатыдағы төзімділік белгілері және вирусологиялық жауаптың болмау жиілігінің жоғарылығы туралы хабарлар алынған.

Оппортунистік инфекциялар

Эпивир® препаратын немесе басқа антиретровирустық препараттарды алатын пациенттерде оппортунистік инфекциялар немесе АИТВ-инфекциялардың басқа асқынулары дамуы мүмкін, сондықтан пациенттер АИТВ-астасқан ауруларды емдеу тәжірибесі бар дәрігерлердің мұқият бақылауында болуы тиіс.

Панкреатит

Эпивир® препаратын қабылдап жүрген пациенттерде панкреатит дамуының бірнеше жағдайы кездескен. Дегенмен бұл асқынудың препараттан немесе АИТВ-инфекциясының өзінен туындағаны түсініксіз күйде қалуда. Эпивирді® қабылдап жүрген пациентте іштің ауыруы, жүрек айнуы, құсу немесе биохимиялық көрсеткіштердің сипатты өзгерістері пайда болғанда панкреатиттің бар-жоғын анықтау керек. Панкреатит диагнозы жоққа шығарылатын сәтке дейін препаратты қабылдауды тоқтата тұру керек.

Дене салмағы және метаболизмдік көрсеткіштер: Антиретровирустық ем кезінде дене салмағының артуы және қандағы липидтер мен глюкоза концентрациясының жоғарылауы мүмкін. Мұндай өзгерістер ауруды бақылауға және өмір сүру салтына ішінара байланысты болуы мүмкін. Липидтерге келсек, кейбір жағдайларда емдік әсердің дәлелі бар, сонымен қатар дене салмағы үшін бұл деректерді қандайда бір нақты емдеуге жатқызатын елеулі дәлелдер жоқ. Қандағы липидтер мен глюкоза концентрациясына мониторинг кезінде АИТВ-инфекцияны емдеу жөніндегі бекітілген нұсқаулыққа сүйену қажет. Липид алмасудың бұзылуын клиникалық көріністерін басшылыққа ала отырып емдеу қажет.

Иммунитетті реактивациялау синдромы

Ауыр иммундық тапшылығы бар АИТВ-жұқтырған пациенттерде антиретровирустық ем (АРЕ) бастаған кезде белгісі жоқ немесе баяу жүретін оппортунистік инфекциямен шартталған қабыну үдерісінің өршуі мүмкін, бұл науқас ахуалының салмақты нашарлауына немесе сырқат белгілерінің ушығуына себеп бола алады. Әдетте, мұндай реакциялар АРЕ басталғаннан кейінгі алғашқы апталарда немесе айларда байқалған. Ең

елеулі мысалдары – цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе ошақтық микобактериялық инфекция және пневмоцистік пневмония. Қабынудың кез келген белгілерін дереу анықтап және емдеуді кідіріссіз бастау қажет. Сондай-ақ Эпивир® препаратын қабылдағанда аутоиммундық бұзылулар (полимиозит, Джуллиан-Барр синдромы, диффуздық уытты зоб (Грейвс ауруы)) кездесті, дегенмен аурудың басталу уақыты жеткілікті түрде ауытқымалы, Эпивир® препаратымен емді бастағаннан кейін біршама айлардан соң басталуы да және атипиялық түрде жүруі мүмкін.

Нуклеозидтік және нуклеотидтік аналогтардың құрсақ ішілік әсерінен кейінгі митохондрияльді дисфункция

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтары митохондрияның функциясына әртүрлі дәрежеде әсер етуі мүмкін, бұл ставудинді, диданозинді және зидовудинді қолданған кезде барынша айқын көрінеді. Нуклеозидті аналогтардың ықпалына құрсақішілік және/немесе постнатальді ұшыраған АИТВ-теріс сәбилерде митохондрияльді дисфункция туралы хабарламалар болған; бұл жағдайлар көбінесе зидовудин қосылған емдеу үлгісіне қатысты болды.

Негізгі хабарланып жүрген жағымсыз реакциялар гематологиялық бұзылыстар (анемия, нейтропения), зат алмасудың бұзылуы (гиперлипаземия) болды. Бұл реакциялар көбінесе транзиторлық сипатқа ие. Кеш басталатын неврологиялық бұзылыстардың (гипертония, конвульсия, теріс мінез-құлық) аздаған мөлшері туралы хабарланды. Неврологиялық бұзылыстар өтпелі немесе тұрақты сипатқа ие ме, ол қазіргі уақытта белгісіз. Бұл құбылыстардың бар-жоғын нуклеозидті және нуклеотидті аналогтардың құрсақ ішілік ықпалына ұшыраған әрбір сәбиде, онда этиологиясы белгісіз ауыр клиникалық белгілер, оның ішінде неврологиялық бұзылыстар болған жағдайда қарастыру керек. Бұл нәтижелер АИТВ вертикальді берілуінің алдын алу үшін жүкті әйелдердегі вирусқа қарсы ем пайдалану бойынша ағымдағы ұлттық ұсынымдарға ықпал етпейді.

Бауыр аурулары

АИТВ-инфекцияны және В гепатитін бір мезгілде емдеу үшін ламивудинді қолданған кезде ламивудинді В гепатитін емдеуге қолдануға қатысты қосымша ақпаратпен танысу керек, ал бұл ақпарат Зеффиксті қолдану жөніндегі нұқаулықта берілген.

Біріктірілген антиретровирустық ем алып жүрген созылмалы В немесе С гепатиті бар пациенттерде бауыр тарапынан ауыр және өлімге ұшыратуы мүмкін жағымсыз әсерлер қаупі жоғарылайды. В немесе С гепатитін емдеуге арналған вирусқа қарсы препараттарды бір мезгілде қолданған жағдайда осы дәрілік препараттар туралы тиісті ақпаратты оқып-білу қажет.

Эпивир® препаратын қолдануды тоқтатқан кезде, қатар жүретін В гепатитінің вирусы бар пациенттерде бауырдың функционалдық тестерінің және ВГВ репликациясының маркерлері көрсеткіштеріне мезгіл-мезгіл

мониторинг жүргізу ұсынылады, себебі ламивудинді тоқтату гепатиттің өршуіне әкелуі мүмкін. Созылмалы белсенді гепатитті қоса, бауыр функциясы бұзылғаны бұрын расталған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем кезінде бауыр функциясының бұзылу жиілігі жоғары және стандарттық тәжірибеге сай мониторинг талап етіледі. Мұндай пациенттерде бауыр ауруы ағымының күшею белгілері байқалғанда емдеуді тоқтата тұру немесе тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

Остеонекроз

Остеонекроздың этиологиясы көп факторлы (глюкокортикостероидтарды қолдануды, алкоголь тұтынуды, ауыр иммуносупрессияны, дене салмағы индексінің ұлғаюын қоса) деп саналатынына қарамастан, остеонекроз жағдайлары, әсіресе АИТВ-инфекция ауруларының кейінгі сатыларында және/немесе біріктірілген антиретровирустық емді (БАЕ) ұзақ уақыт қолдану аясындағы пациенттерде жиі байқалды. Буындардың ауыруы немесе ауырғыштығы, буындардың сіресуі немесе қозғалудың қиындығы сияқты жағымсыз реакциялар дамыған кезде дәрігерлік көмекке жүгіну қажет екенін пациенттерге ескерту керек.

Басқа өзара әрекеттесулер

Эпивир® препаратын құрамында ламивудин бар дәрілік препараттармен немесе құрамында эмтрицитабин немесе кладрибин бар кез келген басқа дәрілік препараттармен бірге қабылдауға ұсынылмайды.

АИТВ және В гепатитінің вирусы туғызған аралас инфекция

Созылмалы В гепатиті бар кейбір пациенттерде Эпивир® препаратын тоқтатқаннан кейін гепатиттің қайталануының клиникалық немесе зертханалық нышандары пайда болуы ықтимал, бұл бауыр функциясының декомпенсациясы кезінде ауыр нәтижелерге соқтыруы мүмкін. АИТВ және В гепатитінің вирусы туғызған қосарлы инфекциясы бар пациенттерде Эпивир® препаратымен емді тоқтатқаннан кейін бауыр функцияның биохимиялық көрсеткіштеріне және В гепатиті вирусының көбею маркерлеріне бақылау жасап отыру керек.

АИТВ-мен ықтимал инфекцияланғаннан кейінгі алдын алу
Халықаралық ұсынымдарға сәйкес (Аурудың таралуын бақылау орталығы – маусым, 1998 ж.), АИТВ жұқтырған адам қан арқылы ықтималды жұқтырғанда (мысалы, инъекциялық ине арқылы) шұғыл түрде (жұқтырған сәттен 1-2 сағат ішінде) зидовудин мен ламивудиннің біріктірілген емін тағайындау қажет. Жұқтыру қаупі жоғары жағдайда антиретровирустық ем сызбасында протеаза тежегіштері тобының препараты қамтылуға тиіс. Профилактикалық емді 4 апта ішінде жүргізу ұсынылады. Антиретровирустық препараттармен емдеудің ерте басталғанына қарамастан, сероконверсияның болу мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды.

Педиатрияда қолданылуы

Эпивир® ішке қабылдауға арналған ерітіндіні қабылдаған балаларда таблеткалармен салыстырғанда вирусологиялық жауаптың деңгейі

неғұрлым төмен болған және вирусологиялық төзімділігі неғұрлым жиі болған жағдайлар тіркелген. Мүмкіндік болса, балаларға әрқашанда таблеткалар түріндегі Эпивир® препаратын пайдаланған жөн. 6 жасқа дейінгі балаларға таблеткалық дәрілік түрлерді қолдану ұсынылмайды, сондықтан балаларды және таблетканы жұтуы қиын науқастарды емдеу үшін ішке қабылданатын ерітінді түріндегі басқа дәрілік түрі тағайындалады.

Жүктілік

Ламивудинді қолданғанда құрсақішілік ақаудың даму қаупі жоқ.

Ламивудин плацента арқылы өтеді. Препаратты жүктілік кезінде тек ана үшін күтілетін пайда ұрыққа төнетін зор қауіптен артық болған жағдайда ғана қолдануға болады.

Мальформациялық әсері, сондай-ақ шаранаға/жаңа туған нәрестеге әсері жоқ. Эпивир® препаратын жүктілік кезінде клиникалық қажеттілік жағдайында қолдануға болады. Адамда туа біткен ақаулардың даму қаупінің ықтималдығы аз.

Ламивудинмен ем алған және содан кейін жүкті болған қатар жүретін вирустық гепатиті бар пациент әйелдерде ламивудинмен емдеуді тоқтатқан кезде гепатиттің қайталану мүмкіндігін ескеру керек.

Жүктілік және босану кезінде кері транскриптазаның нуклеозидтік тежегіштері тобының препараттарын қабылдаған аналарда мардымсыз хабарлар бар. Сарысудағы сүт қышқылы концентрациясының болымсыз транзиторлық жоғарылауы митохондрияльді дисфункциядан болуы мүмкін. Сарысудағы сүт қышқылы концентрациясының уақытша жоғарылауы анықталмаған. Бұдан басқа, дамудың кідірісі, құрысу синдромы және басқа неврологиялық бұзылулардың өте сирек жағдайлары жайында хабарланды. Алайда, бұл асқынулардың жүктілік кезінде кері транскриптазаның нуклеозидтік тежегіштерін қабылдаумен байланысы және оның сәбидің постнатальді дамуына әсер етуі дәлелденбеген. Сондықтан АИТВ жұқтырған әйелдерге жүктілік кезінде АИТВ-тың вертикальді берілуінің алдын алу үшін антиретровирустық препараттарды қабылдау ұсынылады.

Митохондрия функциясының бұзылуы

Нуклеозидтік және нуклеотидтік аналогтар митохондрия функциясын әртүрлі дәрежедегі бұзылуға ұшыратады. Құрсақ ішілік және/немесе постнатальді кезеңде нуклеозидтердің аналогтарының әсеріне ұшыраған емшек еметін жастағы балаларда митохондрия функциясы бұзылуы туралы хабарланған.

Лактация

АИТВ емшек сүтіне өтетін болғандықтан, вирустың берілу қаупінен аулақ болу үшін әйелдерге бала емізуге болмайды. Егер жасанды тамақтандыру мүмкін болмаса, онда антиретровирустық терапия аясында бала емізудің ресми жергілікті ұсыныстарына жүгіну керек.

Ламивудинді 150 мг дозада күніне екі мәрте және тәулігіне екі рет 300 мг зидовудинмен біріктірілімде немесе тәулігіне екі рет 300 мг дозада

монотерапия түрінде қабылдағанда ламивудиннің емшек сүтіндегі концентрациясы қан сарысуындағы осындайға (0.5 – 8.2 мкг/мл) сәйкес. Ламивудинді 150 мг дозада күніне екі мәрте және тәулігіне екі рет 300 мг зидовудинмен біріктірілімде қабылдағанда ламивудиннің емшек сүтіндегі және қан сарысуындағы концентрациясының арақатынасы 0,6 : 3,3 мкг/мл. Балаларда сарысулық концентрациясының орташа деңгейі 18-28 нг/мл құрады (сезімталдық деңгейі – 7 нг/мл). Емшек еметін балалардағы ламивудиннің, ламивудин трифосфатының белсенді метаболитінің жасушаішілік деңгейі өлшенбеген, сондықтан анықталған фактілердің мәні белгісіз болып қалып отыр.

Ана/бала жұбында аналары антиретровирустық препараттарды қабылдаған емшек еметін балалардағы ламивудиннің сарысулық концентрациясы өте төмен болады (ананың қан сарысуындағы концентрацияның < 4 %) және емшек еметін әрі 24 апталық жасқа жеткен балаларда анықталмайтын концентрацияларға дейін жылдам төмендейді.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Эпивир® препаратының автомобильді/механизмдерді басқару қабілетіне әсері жоқ. Дегенмен, Эпивир® препаратының фармакологиялық қасиеттерін саралағанда, ондай әсер ету ықтималдығы аз. Соның өзінде, пациенттің автомобильді/механизмдерді басқару қабілетін бағалағанда оның жалпы жай-күйін, сондай-ақ Эпивир® препаратының жағымсыз реакцияларының сипатын назарға алған дұрыс.

Артық дозалануы

Симптомдары: ұсынылған дозалардан тұрақты түрде асып түсу туралы деректер шектеулі. Өліммен аяқталған жағдайлар тіркелмеген, пациенттердің жай-күйі қалпына келтірілген, артық дозаланудың арнайы белгілері немесе симптомдары анықталмаған.

Емі: науқастың жағдайын бақылау және стандарттық демеуші ем жүргізу ұсынылады. Ламивудин организмнен диализдің көмегімен шығарылатындықтан, үздіксіз жүргізілетін гемодиализді қолдануға болады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Балалардың құтыны ашуына жол бермейтін құрылғысы бар қақпағы бұралып жабылатын тығыздығы жоғары полиэтилен құтыға 60 таблеткадан салынған. 1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші / Қаптаушы

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша

(Ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland)

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

ViiV Healthcare UK Limited, Ұлыбритания

(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ұлыбритания)

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта:)

«ГСК Қазақстан» ЖШС

050059, Алматы қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы, 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды пошта: EAEU.PV4customers@gsk.com (қауіпсіздік),

kaz.med@gsk.com (сапасына шағымдар, медициналық ақпаратты сұрау)