МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

## ЗИДОЛАМ-Н

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Зидолам-Н

**Международное непатентованное название:** зидовудин + ламивудин + невирапин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

**Состав:**

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

*активные вещества:* зидовудин – 300,0 мг, ламивудин – 150,0 мг, невирапин – 200,0 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 184,0 мг, крахмал кукурузный 66,0 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) 18,0 мг, повидон (поливинилпирролидон) 16,0 мг, магния стеарат 15,0 мг, кремния диоксид коллоидный 8,0 мг, кросповидон 18,0 мг; *оболочка:* 20,0 мг (гипромеллоза 62,50 %, титана диоксид 31,25 %, макрогол-400 – 6,25 %).

**Описание:**

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне. На изломе таблетка белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное [ВИЧ] средство.

**Код АТХ:** [J05AR05].

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

***Фармакодинамика***

Зидолам-Н – комбинированный препарат, в состав которого входят ламивудин, зидовудин и невирапин – ингибиторы обратной транскриптазы, используемые в комбинированной терапии ВИЧ-инфекции.

***Ламивудин и зидовудин*** являются высокоэффективными избирательными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Кроме того, ламивудин активен в отношении вируса гепатита В. Зидовудин активен в отношении вируса гепатита В и вируса Эпштейна-Барр *in vitro*; однако *in vivo* (в монотерапии) репликацию вируса гепатита В подавляет незначительно. Ламивудин является синергистом зидовудина в отношении угнетения репликации ВИЧ в культуре клеток. Комбинированное применение ламивудина с зидовудином приводит к существенному снижению риска прогрессирования заболевания.

Ламивудин и зидовудин относятся к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), ламивудин является аналогом цитидина, зидовудин - аналогом тимидина. Оба препарата последовательно фосфорилируются при участии внутриклеточных киназ (тимидинкиназа, тимидилаткиназа, неспецифическая киназа) до 5'-трифосфатов (ТФ). Ламивудина ТФ и зидовудина ТФ являются субстратом и конкурентным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. Противовирусная активность обусловлена преимущественно включением их монофосфатной формы в цепь вирусной ДНК, в результате чего происходит разрыв цепи. Трифосфаты ламивудина и зидовудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам клеток.

***Невирапин*** является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1 (ННИОТ). Соединяясь с обратной транскриптазой непосредственно, блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой полимеразы, вызывает разрушение каталитического участка фермента. Не конкурирует с матричными или нуклеозидными трифосфатами. Не подавляет обратную транскриптазу ВИЧ-2 и альфа-, бета-, гамма- или сигма-ДНК полимеразы. В комбинации с зидовудином уменьшает виремию и увеличивает количество CD4+ клеток.

***Резистентность***

Устойчивые к ламивудину штаммы вируса появляются через 12 недель монотерапии; резистентность обусловлена заменой в 184 положении обратной транскриптазы изолейцина на валин. Мутация 184V/I обеспечивает резистентность высокого уровня к ламивудину, повышает чувствительность вируса к зидовудину, ставудину и тенофовиру, снижает чувствительность вируса к диданозину и абакавиру, снижает вероятность возникновения мутации резистентности к аналогам тимидина (МРАТ). При наличии МРАТ повышение чувствительности к зидовудину и пр. менее выраженное. При наличии у вируса только мутации 184V/I снижение чувствительности к диданозину и пр. не приводит к клинически значимым последствиям. Мутации 65R, 44D и 118I обуславливают

умеренную резистентность к ламивудину, при этом ламивудин не способствует селекции штаммов с данными мутациями. МРАТ нечасто сочетаются с мутацией 65R.

При монотерапии зидовудином быстро и практически всегда развивается устойчивость вирусов. МРАТ, которые снижают чувствительность вируса ко всем НИОТ - 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E, из которых наиболее распространенные 41L, 210W и 215Y; они в наибольшей степени снижают чувствительность вируса к НИОТ. Мутации 67N, 70R и 219Q/E также снижают чувствительность вируса к НИОТ, но в меньшей степени. Мутации 44D и 118I при наличии МРАТ усиливают резистентность к НИОТ.

Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином задерживает появление зидовудин-резистентных штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, эффективна в лечении пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию и у пациентов, у которых выделены штаммы ВИЧ с M184V мутацией.

Мутации, влияющие на чувствительность к невирапину: 100I, 103N, 106A/M, 108I, 181C/I, 188C/L/H, 190A. При лечении невирапином (не в сочетании с зидовудином) чаще всего появляется мутация 181C; при лечении зидовудином и невирапином чаще всего возникает мутация 103N. Мутации 103N, 106M, 188L/C обеспечивают резистентность высокого уровня. Мутация 188H вызывает резистентность низкого уровня.

***Фармакокинетика***

Абсорбция из желудочно-кишечного тракта всех активных компонентов Зидолама-Н высокая, биодоступность ламивудина составляет 80-85%, зидовудина - 60-70%, невирапина - > 90%.

Фармакокинетические параметры после однократного перорального приема Зидолама-Н здоровыми добровольцами приведены в таблице.

| Параметр | Ламивудин | Зидовудин | Невирапин |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ (мг*ч/мл) | 5065 (±1539) | 2387 (±608) | 156 783 (±45 908) |
| $C_{max}$ (мг/мл) | 1182 (±453) | 1773 (±635) | 1995 (±492) |
| $T_{max}$ (ч) | 1.65 (±1.24) | 0.55 (±0.28) | 5.02 (±4.76) |

Присутствие пищи в желудке замедляет абсорбцию ламивудина и зидовудина, снижается её величина, однако значительного влияния на биодоступность не оказывает – площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и период полувыведения (T½) практически не меняются. Прием пищи, антацидов или препаратов, содержащих щелочной буфер (например, диданозин), на величину и степень абсорбции невирапина не влияют.

Период полувыведения ламивудина составляет 5 - 7 ч, зидовудина – из клеток – 3,3 ч, из сыворотки крови у взрослых - около 1 ч (0,8 - 1,2 ч), при почечной недостаточности

(клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) – 1,4 - 2,9 ч, при циррозе печени варьирует в зависимости от степени выраженности печеночной недостаточности; в среднем - 2,4 ч; у новорожденных, матери которых получали зидовудин - 13 ч. Т½ ламивудина ТФ из клеток составляет 22 ч, зидовудина ТФ – около 7 ч. После однократного перорального приема невирапина Т½ составляет 45 ч, после многократного приема в дозе 200 – 400 мг/сутки – 25 – 30 ч.

Ламивудин увеличивает длительность действия зидовудина на 13%, $C_{max}$ - на 28%, при этом AUC не меняется; зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Связь с белками плазмы: ламивудина - 35%, зидовудина - 34 - 38%, невирапина - около 60%, что указывает на малую вероятность взаимодействия Зидолама-Н с другими лекарственными средствами вследствие вытеснения из связи с белками плазмы.

Объем распределения ламивудина составляет 1,3 л/кг, зидовудина - 1,6 л/кг, невирапина – 2,1 л/кг. Все три активных компонента Зидолама-Н преодолевают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Ламивудин обнаруживается в спинномозговой жидкости (СМЖ) через 2-4 ч после перорального введения; концентрация зидовудина в СМЖ составляет 15 - 64% от концентрации в плазме, концентрация невирапина - 45%.

Зидовудин проникает в большинство тканей и жидкостей организма; накапливается в семенной жидкости, где его концентрации превышают таковые в сыворотке крови в 1,3-20,4 раза, но не влияет на выделение ВИЧ с семенной жидкостью и поэтому не может предупреждать передачу ВИЧ половым путем.

Все три активных компонента Зидолама-Н активно проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко. Концентрации ламивудина и зидовудина в сыворотке младенцев идентична концентрациям в сыворотке материнской крови и пуповинной крови.

Ламивудин, зидовудин и невирапин метаболизируются в печени.

Ламивудин метаболизируется в незначительной степени (5 - 10%), с образованием неактивного транссульфоксид метаболита.

Зидовудин подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой до неактивных глюкуронидов. Основным метаболитом является 5'-глюкуронид, до которого метаболизируется 50 – 80% введенного внутрь зидовудина. При внутривенном введении зидовудина был обнаружен его метаболит - 3'-амино-3'-деокситимидин.

Невирапин экстенсивно метаболизируется при участии изоферментов цитохрома CYP3A, CYP2B6. Более 80% принятой внутрь дозы невирапина подвергается гидроксилированию и конъюгации до глюкуронидов. Являясь индуктором изоферментов системы Р450, невирапин индуцирует собственный метаболизм; при этом максимальное падение Т½ отмечается в первые 2 - 4 недели приема.

Ламивудин, зидовудин и невирапин выводятся преимущественно через почки.

Системный клиренс ламивудина составляет 0,32 л/ч/кг; при этом почечный клиренс составляет 70%, экскреция ламивудина происходит при участии катионной транспортной системы.

Системный клиренс зидовудина составляет 1,6 л/ч/кг; почечный клиренс – 0,34 л/ч/кг, экскреция происходит посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. 14 - 18% зидовудина выводится почками в неизмененном виде, 60 - 74% - в виде глюкуронидов (основной - 5'-глюкуронид).

Невирапин из организма выводится преимущественно в виде метаболитов; в неизмененном виде в моче обнаруживается менее 3% от принятой внутрь дозы. Через кишечник выводится около 10% невирапина.

*Пациенты пожилого возраста.* Об особенностях фармакокинетики у данной группы пациентов данных нет.

*Пациенты с нарушениями функции печени.* Коррекция режима дозирования требуется при тяжелой печеночной недостаточности и/или циррозе печени, поскольку вследствие снижения глюкуронирования возможна кумуляция зидовудина.

*Пациенты с нарушениями функции почек.* Коррекция режима дозирования требуется при КК менее 50 мл/мин (по ламивудину). Концентрация зидовудина в плазме увеличивается при тяжелой почечной недостаточности, невирапина – в терминальной стадии ХПН.

*Беременные.* Особенностей фармакокинетики активных компонентов Зидолама-Н не отмечалось.

*Пол, возраст, раса.* Значимых различий концентраций невирапина в плазме в зависимости от пола отмечено не было. Фармакокинетика невирапина у ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов не изменяется в зависимости от возраста (диапазон 18-68 лет) или расы (негроидная, латиноамериканская или европеоидная раса). По ламивудину и зидовудину данных нет.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков старше 16 лет (массой тела не менее 50 кг).

Зидолам-Н, как фиксированная комбинация, может быть назначена при известной адекватной переносимости ее активных компонентов – ламивудина, зидовудина, невирапина. Переносимость оценивается после курса комбинированной антиретровирусной терапии, при которой была достигнута и применялась не менее 6 – 8 недель поддерживающая доза невирапина по 200 мг 2 раза в сутки (поддерживающую дозу назначают только через 14 дней приема в начальной дозе по 200 мг 1 раз сутки).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к любому из активных и/или вспомогательных компонентов препарата; нейтропения/лейкопения (число нейтрофилов ниже $0,75 \cdot 10^9$/л или 750/мкл); анемия (гемоглобин ниже 7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л); тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью или активность трансаминаз (АЛТ или АСТ) более чем в 5 раз превышающая верхнюю границу нормы); тяжелые кожные реакции в анамнезе, генерализованная сыпь и/или гепатотоксические реакции невирапина в анамнезе; детский и подростковый возраст до 16 лет.

Не применять Зидолам-Н одновременно с рифампицином, препаратами зверобоя, ставудином, доксорубицином и другими лекарственными средствами, снижающими противовирусную активность зидовудина.

***С осторожностью:***

Угнетение костномозгового кроветворения, нейтропения/лейкопения (число нейтрофилов $0,75 \cdot 10^9$/л - $0,10 \cdot 10^9$/л или 750 - 1000/мкл); анемия (гемоглобин 7,5 - 9,0 г/дл или 4,65 - 5,59 ммоль/л); дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты, печеночная недостаточность, пожилой возраст (старше 65 лет), ожирение, гепатомегалия, гепатит или любые известные факторы риска заболеваний печени, панкреатит, в т.ч. в анамнезе, периферическая нейропатия.

## БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Применение во время беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В случае применения препарата в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

ВИЧ-инфицированные женщины должны быть проинструктированы об исключении грудного вскармливания ввиду крайне высокой вероятности передачи инфекции через грудное молоко.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение Зидоламом-Н должен проводить врач, имеющий опыт ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

*Взрослые и подростки старше 16 лет (массой тела не менее 50 кг)*

Внутрь, независимо от приема пищи, по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Необходимым условием назначения препарата Зидолам-Н является предшествующая комбинированная терапия монопрепаратами – ламивудином, зидовудином, невирапином, при которой невирапин применялся в поддерживающей дозе по 200 мг 2 раза в сутки не менее 6 – 8 недель. В поддерживающей дозе невирапин назначают только через 14 дней приема в начальной дозе по 200 мг 1 раз сутки.

*Пожилые пациенты (старше 65 лет)*

При сохранной выделительной функции почек и нормальных гематологических показателях в коррекции режима дозирования необходимости нет. Рекомендуется применение с осторожностью, адекватный мониторинг функции почек и периодический контроль картины крови.

*Общие рекомендации по режиму дозирования в особых клинических случаях*

При состояниях, требующих редукции дозы Зидолама-Н, следует переводить пациента на монопрепараты, соблюдая рекомендации по коррекции режима дозирования ламивудина, зидовудина, невирапина.

Редукция дозы требуется при нарушении функции почек (КК менее 50 мл/мин), при умеренной печеночной недостаточности, при уровне гемоглобина менее 9 г/дл или 5,59 ммоль/л, нейтропении ниже 1 тыс./мкл. При печеночной недостаточности до умеренной степени снижения дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности Зидолам-Н, как невирапин-содержащее средство, противопоказано.

Если по каким-либо причинам лечение Зидоламом-Н было прервано более чем на 7 дней, возобновлять терапию следует, назначив ламивудин, зидовудин и невирапин по отдельности. Невирапин должен быть назначен по 200 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 дней*, далее - при отсутствии реакций гиперчувствительности и тяжелых гастроинтестинальных реакций - по 200 мг 2 раза в сутки на протяжении 6-8 недель. Затем можно возобновить прием Зидолама-Н. Также следует иметь в виду, что максимальная суточная доза ламивудина для пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 50 мл/мин) составляет 150 мг.

**если во время 14-дневного начального периода у пациента отмечается сыпь, то повышение дозы следует производить после исчезновения сыпи*

Отмена препарата / перерыв в терапии

Показаниями к отмене препарата /приостановке лечения Зидоламом-Н являются тяжелые кожные реакции, нарушения функции печени, повышение активности «печеночных» ферментов (за исключением гамма-глутамилтранспептидазы).

***Важно! Нерегулярный прием препарата приводит к развитию устойчивости вируса и снижению эффективности лечения. При пропуске приёма очередной дозы следует как можно скорее принять таблетку, не дожидаясь времени следующего приема. Дозу при этом не удваивать!***

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочное действие Зидолама-Н тождественно совокупности побочных реакций ламивудина, зидовудина, невирапина. Аддитивизма нежелательных реакций, как и конкурентного взаимодействия, между активными компонентами Зидолама-Н нет.

Частота побочных реакций приведена в соответствии с рекомендациями ВОЗ: *очень часто - более 10%; часто - более 1 и менее 10%; нечасто - более 0.1 и менее 1%; редко - более 0.01 и менее 0.1%; очень редко - менее 0.01%.*

При приеме Зидолама-Н более чем в 10% случаев отмечаются сыпь, головная боль, тошнота, диарея, абдоминальные боли и миалгия. Из серьезных побочных реакций так же часто развиваются анемия, нейтропения, лейкопения, реакции гиперчувствительности и гепатотоксические реакции.

*Со стороны нервной системы*: очень часто – головная боль; часто - головокружение, бессонница; редко - парестезии (ощущение покалывания, жжения, онемения и боль в кистях, руках, стопах или ногах), периферическая нейропатия, сонливость, судороги, повышенная утомляемость при умственных нагрузках, тревожность, депрессия; частота не известна – тремор, спутанность сознания, мания.

*Со стороны органов чувств:* частота не известна – макулярный отек, амблиопия, фотофобия, вертиго, потеря слуха.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*: редко – кардиомиопатия; частота не известна – обморок.

*Со стороны органов кроветворения*: часто – анемия, нейтропения, лейкопения; нечасто – тромбоцитопения, панцитопения; редко – истинная эритроцитарная аплазия; очень редко – апластическая или гемолитическая анемия.

*Со стороны дыхательной системы*: нечасто – одышка; редко – кашель; частота не известна – ринит, синусит.

*Со стороны пищеварительной системы*: очень часто – тошнота; часто – рвота, абдоминальные боли, диарея; гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия; нечасто – метеоризм, желтуха; редко – диспепсия, появление пигментации слизистой оболочки полости рта, нарушения вкусовых ощущений, панкреатит, в том числе некротический с летальным исходом, фульминантная

(молниеносная) печеночная недостаточность, тяжелая гепатомегалия со стеатозом; частота не известна – дисфагия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, декомпенсация заболеваний печени у пациентов с ВИЧ-1 и гепатитом С.

*Со стороны обмена веществ:* редко – лактацидоз; частота не известна – гипергликемия, гиперлактатемия, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия, перераспределение жировой ткани.

*Со стороны мочевыделительной системы:* редко - учащённое мочеиспускание; частота не известна – затрудненное мочеиспускание.

*Со стороны репродуктивной системы:* редко – гинекомастия.

*Со стороны кожных покровов*: часто – сыпь, в т.ч. генерализованная, выпадение волос; редко - пигментация кожи и ногтей, повышенное потоотделение.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* часто – миалгия; нечасто – миопатия, остеонекроз; редко – артралгия; частота не известна – спазм мышц, миозит, рабдомиолиз, повышение активности креатининфосфокиназы, лактатдегидрогеназы.

*Аллергические реакции*: нечасто - кожная сыпь, зуд, крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона); редко – ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилаксия; частота не известна – васкулит.

*Прочие:* часто - слабость, утомляемость; нечасто – астения, лихорадка, генерализованные боли; редко – боль в грудной клетке, озноб, гриппоподобный синдром; частота не известна - синдром реактивации иммунитета, недомогание, боль в спине, развитие вторичной инфекции, перераспределение жировой ткани.

Оценивая переносимость Зидолама-Н, следует учитывать, что кожные высыпания, головокружение, слабость, головная боль, анорексия, диарея, миалгия, анемия, тромбоцитопения могут быть проявлением самой ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний, связанных с ней, а не токсическим действием входящих в состав препарата активных компонентов.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

*Симптомы:* тошнота, рвота, слабость/утомляемость, лихорадка, головная боль, головокружение, бессонница, сыпь, отёки, узловатая эритема, инфильтраты легких, повышение активности трансаминаз и потеря веса.

*Лечение:* стандартная поддерживающая терапия, непрерывный гемодиализ. Специфического антидота ни к одному из активных компонентов препарата нет.

Данных о случаях передозировки комбинацией ламивудин/зидовудин/невирапин нет. Острая передозировка ламивудином или зидовудином специфическими симптомами не отличается, наблюдаются только побочные явления. Известен случай передозировки невирапином (800 – 6000 мг на протяжении 15 дней), симптомы приведены выше. Смертельных исходов ни в одном случае не было, состояние всех пациентов на фоне стандартной поддерживающей терапии нормализовалось.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

***Взаимодействия, обусловленные присутствием ламивудина***

Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими лекарственными препаратами крайне низка ввиду незначительной степени связывания его с белками, ограниченной биотрансформации, и выведению преимущественно почками в неизмененном виде. Ламивудин выводится из организма преимущественно посредством катионной транспортной системы, что следует учитывать при назначении других лекарственных средств, имеющих тот же путь выведения.

Поскольку ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование *залцитабина*, комбинировать данные лекарственные препараты не рекомендуется.

Одновременное применение *триметоприма/сульфаметоксазола* (160 мг/800 мг) повышает концентрацию ламивудина в плазме приблизительно на 40%. При сохранной функции почек необходимости в снижении его дозы нет, у пациентов с почечной недостаточностью – применение с осторожностью. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. Об особенностях взаимодействия ламивудина с высокими дозами триметоприма/сульфаметоксазола, применяемыми при пневмоцистной пневмонии и токсоплазмозе, данных нет.

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

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

Фармакокинетического взаимодействия при сочетании ламивудина с *интерфероном альфа* и *иммунодепрессантами* (например, *циклоспорином А*) не наблюдается.

Ламивудин увеличивает длительность действия зидовудина на 13%, $C_{max}$ - на 28%, при этом AUC не меняется; зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

***Взаимодействия, обусловленные присутствием зидовудина***

Клинически значимыми являются взаимодействия зидовудина и зидовудин-содержащих комбинированных препаратов с прочими лекарственными препаратами, конкурирующими

с зидовудином за путь глюкуронизации и/или способными влиять на активность микросомальных ферментов печени. Так, *парацетамол, ацетилсалициловая кислота, кодеин, метадон, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, инозин пранобекс, атоваквон,* модифицируют интенсивность биотрансформации зидовудина, что, в свою очередь, увеличивает вероятность и частоту развития нежелательных явлений. Например, сочетание с *парацетамолом* увеличивает частоту развития нейтропении.

*Пробенецид* тормозит глюкуронизацию зидовудина, увеличивает его T½; также увеличивается AUC на 106% (100 – 170%). В присутствии пробенецида, как и других ингибиторов канальцевой секреции, почечная экскреция зидовудина и его глюкуронида снижается.

Применение с осторожностью рекомендуется с потенциально нефро- и миелотоксичными препаратами, такими как *пентамидин, дапсон, триметоприм/сульфаметоксазол, амфотерицин В, флуцитозин, ганцикловир, интерферон-альфа, винкристин, винбластин, пириметамин.*

*Лучевая терапия* усиливает миелосупрессивное действие зидовудина.

При совместном применении зидовудина с *фенитоином* возможно изменение концентрации последнего в крови.

*Кларитромицин* снижает абсорбцию зидовудина, следует соблюдать перерыв между приемом кларитромицина и Зидолама-Н как минимум в 2 часа.

Комбинация *рифампицина* с зидовудином приводит к уменьшению AUC зидовудина на 48 ± 34%. Клиническое значение этого изменения не известно.

*Рибавирин* является антагонистом зидовудина (*in vitro*), в связи с чем данной комбинации следует избегать.

Одновременное применение зидовудина и *доксорубицина* не рекомендуется, поскольку при взаимодействии in vitro обнаруживается взаимное ослабление активности обоих препаратов.

Зидовудин активнее фосфорилируется внутриклеточной тимидинкиназой, препятствуя тем самым фосфорилированию *ставудина;* в связи с чем одновременный прием не рекомендуется.

*Вальпроевая кислота, флуконазол, метадон* способствуют увеличению AUC зидовудина на 80%, 74% и 43% соответственно. Кроме того, отмечается снижение клиренса зидовудина. Клиническая значимость данной модификации окончательно не ясна, поскольку данных немного, тем не менее, рекомендуется комбинированное лечение

указанными препаратами проводить под строгим врачебным контролем. Необходимо контролировать гематологические показатели и функцию почек.

Дополнительная антимикробная терапия при оппортунистических инфекциях с использованием *ко-тримоксазола, пентамидина (в аэрозольной форме), ацикловира* на фоне комбинации зидовудин/ламивудин не сопровождалась повышением частоты нежелательных побочных реакций.

Отмечается синергидное действие с другими лекарственными средствами, применяемыми против ВИЧ (особенно ламивудином), в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток.

***Взаимодействия, обусловленные присутствием невирапина***

Невирапин метаболизируется при участии изоферментов системы Р450 – CYP3A, CYP2B. Известно, что невирапин является индуктором этих же ферментов; следовательно, может привести к снижению концентрации совместно применяемых средств, которые метаболизируются при участии CYP3A и CYP2B, и вызвать необходимость в коррекции их режима дозирования.

*Потенциально возможные взаимодействия*

*Невирапин может способствовать снижению концентрации следующих лекарственных препаратов:*

Антиаритмические: амиодарон, дизопирамин, лидокаин;

Противосудорожные: карбамазепин, клоназепам, этосуксимид;

Противогрибковые: итраконазол;

Блокаторы кальциевых каналов: дилтиазем, нифедипин, верапамил;

Цитостатические: циклофосфамид;

Алкалоиды спорыньи: эрготамин;

Иммунодепрессанты: циклоспорин, такролимус, сиролимус;

Прокинетики: цизаприд;

Агонисты опиоидных рецепторов: фентанил.

*Невирапин может способствовать повышению концентрации следующих лекарственных препаратов:*

Антитромботические: варфарин. Необходимо контролировать концентрацию варфарина в крови. По результатам взаимодействия *in vitro* можно заключить, что протромбиновое время при одновременном применении невирапина и варфарина может как увеличиться, так и уменьшиться, в связи с чем необходим частый контроль протромбинового времени.

*Известные взаимодействия*

*Кларитромицин.* В присутствии невирапина общая экспозиция кларитромицина уменьшается, несмотря на повышение концентрации его активного 14-ОН метаболита.

Следует учитывать, что возможно снижение активности антибиотика против *Mycobacterium avium*, в таких случаях следует оценить приемлемость альтернативных препаратов – азитромицина и пр. Рекомендуется контроль показателей функции печени.

*Нуклеозидные аналоги*

*Зидовудин, диданозин* - коррекции режима дозирования не требуется.

*Ненуклеозидные аналоги*

*Эфавиренц* не влияет на фармакокинетику невирапина. Однако присутствие невирапина приводит к уменьшению AUC и $C_{min}$ эфавиренца, что может потребовать увеличение дозы эфавиренца.

*Залцитабин* – фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия нет. Следует обратить внимание, что не рекомендуется сочетать Зидолам-Н с залцитабином (по ламивудину, см. выше).

*Ингибиторы протеазы*

*Саквинавир* не влияет на фармакокинетику невирапина. Однако присутствие невирапина приводит к уменьшению AUC саквинавира. Клиническая значимость данного факта не ясна; не исключено, что может потребоваться увеличение дозы саквинавира. Невирапин не меняет AUC саквинавира при сочетанном с ритонавиром применении. Влияние невирапина на фармакокинетику саквинавира в присутствии ритонавира расценено как слабое и клинически незначимое.

*Ритонавир* – коррекции режима дозирования не требуется.

*Индинавир* не оказывает достоверного влияния на концентрации невирапина, при этом средние значения AUC индинавира уменьшаются, что может потребовать увеличение дозы индинавира.

*Нелфинавир.* Фармакокинетического взаимодействия между невирапином и нелфинавиром не отмечается. Однако AUC, $C_{max}$, $C_{min}$ основного метаболита нелфинавира М8, сопоставимого по активности с неизмененным нелфинавиром, уменьшаются почти в 1,5 раза.

*Лопинавир/ритонавир.* Невирапин приводит к уменьшению средних величин AUC, $C_{max}$ и $C_{min}$ лопинавира.

*Флуконазол* способствует увеличению экспозиции невирапина на 100%, что повышает риск развития нежелательных реакций невирапина; рекомендовано применение с осторожностью, в условиях стационара.

*Кетоноказол* и невирапин не следует применять совместно.

*Рифампицин* способствует существенному уменьшению AUC, $C_{max}$ и $C_{min}$ невирапина, в связи с чем рифампицин и невирапин не должны применяться одновременно.

*Рифабутин* способствует увеличению общего клиренса непирапина; в присутствии невирапина отмечаются повышение AUC, $C_{max}$ и $C_{min}$ рифабутина. Изменения фармакокинетических параметров рифабутина отличаются значительной межиндивидуальной вариабельностью; в редких случаях отмечалось значительное повышение концентрации, и как следствие, токсичности рифабутина. Рекомендовано применение с осторожностью.

Этинилэстрадиол, норэтиндрон, оральные контрацептивы не следует применять на фоне невирапин-содержащих комбинаций, поскольку способствует значительному снижению концентраций и эффективности данных средств. Следует применять альтернативные методы контрацепции.

*Зверобой*-содержащие препараты и невирапин не следует применять совместно.

*Метадон*

В присутствии невирапина наблюдается уменьшение концентрации метадона. Возможно, потребуется коррекция дозы метадона.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение Зидоламом-Н должно проводиться только врачом, имеющим опыт ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

При необходимости редукции (снижения) дозы следует заменить фиксированную комбинацию, в данном случае Зидолам-Н, монопрепаратами, входящими в его состав, комбинируя их в предписанных дозах.

Необходимо информировать пациента об опасности применения одновременно с Зидоламом-Н других лекарственных препаратов, в том числе безрецептурного отпуска, без предварительной консультации с лечащим врачом.

При развитии оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции лечение следует продолжать в условиях стационара.

Пациент должен быть проинформирован, что антиретровирусная терапия, в частности терапия Зидоламом-Н, не предотвращает и не уменьшает риск передачи вируса иммунодефицита здоровым людям через кровь и при половом контакте.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам перед началом антиретровирусной терапии рекомендуется провести анализ на наличие хронического гепатита В.

Препарат не предназначен для профилактики передачи вируса иммунодефицита, более того, известны случаи серьезных нежелательных явлений при применении невирапина вне одобренных показаний (off-label).

Перед началом терапии препаратом Зидолам-Н всем пациентам необходимо провести лабораторные исследования, позволяющие оценить вероятность развития потенциально опасных побочных явлений. Пациентам, ранее получавшим антиретровирусную терапию, следует провести генотипический анализ вируса.

***Наиболее опасные побочные явления***

***Поражения печени***

Тяжелые жизнеугрожающие поражения печени, включая фульминантную печеночную недостаточность, являются реакцией гиперчувствительности на невирапин. Иммунно-опосредованные печеночные реакции могут сочетаться с кожными реакциями (сыпь и пр.) или общими явлениями, такими как лихорадка, артралгия, миалгия, недомогание. Наиболее опасными являются первые 6 недель терапии невирапином, далее небольшая опасность сохраняется до 18й недели. Факторами риска являются женский пол, исходно высокие число CD4 клеток и активность аланинаминотрансферазы, ко-инфекция вирусом гепатита С, злоупотребление алкоголем. Так, у женщин, у которых количество CD4 >250 кл/мм$^3$, по сравнению с женщинами, у которых CD4 <250 кл/мм$^3$, риск развития гепатотоксических реакций выше в 12 раз. У мужчин при количестве CD4 >400 кл/мм$^3$ риск развития гепатотоксических реакций выше в 5 раз. Начинать лечение невирапином женщин при количестве CD4 >250 кл/мм$^3$ и мужчин при количестве CD4 >400 кл/мм$^3$ не следует, если только ожидаемая польза существенно не превышает возможный риск.

Активный мониторинг показателей функции печени следует проводить у пациентов, у которых ранее были жалобы на диспептические явления, анорексию, тошноту, обесцвеченный стул, боли в области печени, отмечалась желтуха, билирубинурия, гепатомегалия.

Любые признаки развития реакций гиперчувствительности, как и гепатотоксических реакций, являются показанием к прекращению приема препарата и немедленному проведению лечебных мероприятий.

*При появлении таких жалоб как тошнота, рвота, боли в правом подреберье, желтушность кожи, темный цвет мочи и обесцвеченный стул следует немедленно обратиться к врачу!*

Особое наблюдение требуется при сочетанной ВИЧ-инфекции с гепатитами В или С. Следует иметь ввиду, что при отмене ламивудина (и, соответственно, ламивудин-содержащего Зидолама-Н) возможно обострение гепатита. Применение с осторожностью рекомендуется при декомпенсированном циррозе печени, обусловленном хроническим гепатитом В. Необходимо проводить периодический мониторинг функции печени и

маркеров репликации вируса гепатита В; у пациентов с гепатитом В функцию печени следует контролировать и после прекращения приема Зидолама-Н, в течение 4 месяцев.

***Реакции гиперчувствительности***

У пациентов, получавших невирапин, отмечались серьезные и жизнеугрожающие дерматологические реакции, в том числе фатальные - злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром гиперчувствительности – сочетание сыпи, общих явлений и поражения внутренних органов. Наиболее опасными в отношении вероятности развития сыпи являются первые 6 недель терапии невирапином, в меньшей степени – до 18й недели. Даже в случае изолированной сыпи требуется тщательное наблюдение.

*В случае развития генерализованной сыпи или сыпи в сочетании с общими явлениями, такими как недомогание, лихорадка, поражения слизистой оболочки полости рта (отек, покраснение, болезненность, пузыри), конъюнктивит, отек лица, образование пузырей на коже, боли в суставах и мышцах – прием препарата следует прекратить и немедленно обратиться к врачу.*

Соблюдение схемы приема невирапина (см. разделы «Показания», «Режим дозирования») до начала приема фиксированной комбинации – Зидолама-Н позволяет минимизировать вероятность развития сыпи.

Преднизон и антигистаминные препараты неэффективны; по некоторым данным, при превентивном назначении преднизона одновременно с невирапином в первые 14 дней терапии даже увеличивает частоту развития сыпи.

Повторное назначение после тяжелых реакций гиперчувствительности не допускается.

***Лактацидоз /Гепатомегалия со стеатозом***

При применении аналогов нуклеозидов, включая ламивудин и зидовудин, возможно развитие лактацидоза, выраженное увеличение печени со стеатозом, в том числе с летальным исходом. Факторами риска являются ожирение, продолжительное применение нуклеозидов, женский пол. Клинические проявления гиперлактатемии не специфичны – одышка и тахипноэ, слабость, тошнота и рвота, потеря веса, абдоминальные боли; также возможна бессимптомная гиперлактатемия. При появлении у пациента клинических или лабораторных признаков лактацидоза или гепатотоксичности даже при отсутствии выраженного повышения уровня трансаминаз прием препарата следует прекратить. Уровень молочной кислоты > 5 ммоль/л является показанием к отмене НИОТ; уровень > 10 ммоль/л – является критичным, требуются неотложные лечебные мероприятия.

***Панкреатит***

Имеются редкие сообщения о развитии панкреатита у пациентов, принимавших ламивудин/зидовудин. Не установлено, является панкреатит побочной реакцией препаратов или осложнением ВИЧ-инфекции. И, тем не менее, при появлении клинических или лабораторных признаков, указывающих на развитие панкреатита (боль в животе, тошнота и рвота, повышение уровня биохимических маркеров) прием препарата следует прекратить.

***Прочие побочные явления***

***Гематологические нарушения***

Возможно развитие анемии, нейтропении и лейкопении (обычно является вторичной по отношению к нейтропении) у пациентов, получающих зидовудин-содержащие комбинации. Группой риска являются пациенты с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, с исходной миелодепрессией, дефицитом витамина В12. Серьезные гематологические реакции характерны для высоких доз зидовудина (1200 – 1500 мг/сутки), и было бы некорректно аппроксимировать эти данные на фиксированную комбинацию.

Поскольку пик гематологических нарушений обычно отмечается через 4 - 6 недель терапии, рекомендуется проводить анализы крови со следующей периодичностью:

у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией: не реже 1 раза в 2 недели в течение первых трех месяцев терапии, далее – не реже 1 раза в месяц;

у пациентов на ранней стадии, при бессимптомном течении: 1 раз в 1-3 месяца, исходя из общего состояния больного.

При развитии тяжелой анемии и/или миелосупрессии требуется снижение дозы зидовудина, соответственно, больного следует перевести на прием монопрепаратов.

***Митохондриальная токсичность***

Обследование детей, подвергшихся воздействию НИОТ внутриутробно и/или в постнатальном периоде, выявило следующие нарушения: гематологические (анемия, нейтропения), метаболические (гиперлактатемия, гиперлипаземия); в большинстве случаев транзиторные. Известно несколько случаев отдаленных побочных явлений со стороны нервной системы: гипертония, судороги, аномальное поведение. Неизвестно, являются ли данные нарушения преходящими; тем не менее, дети, подвергшиеся воздействию НИОТ, нуждаются в наблюдении.

Приведенные данные о митохондриальной токсичности не являются основанием для внесения изменений в рекомендации по профилактике вертикальной передачи ВИЧ.

***Перераспределение жировой ткани***

У пациентов, получавших антиретровирусную терапию, наблюдали перераспределение / аккумуляцию жировой ткани тела, включая абдоминальное ожирение, дорсоцервикальное

отложение жира ("горб бизона"), липоатрофию на конечностях и лице, увеличение груди и "кушингоидный" тип ожирения. Факторами риска являются метаболические нарушения, продолжительность антиретровирусной терапии, пациенты старшего возраста. Механизм возникновения и отдаленные последствия не известны. Причинно-следственная связь с приемом АРВ препаратов не доказана.

Рекомендуется периодический контроль уровня глюкозы и липидов в крови; по необходимости - адекватная фармакологическая коррекция.

***Синдром реактивации иммунитета***

Сообщалось о синдроме реактивации иммунитета у пациентов, принимавших комбинированную антиретровирусную терапию. Синдром реактивации иммунитета проявляется обострением вялотекущих и оппортунистических инфекций, активизацией условно-патогенной флоры; наблюдается на начальном этапе лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов исходной выраженной иммуносупрессией.

***Влияние на костную ткань***

Возможно снижение начального уровня плотности костной ткани, известны случаи остеонекроза. Этиология мультифакториальная: одновременный прием кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела; риск выше у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, и повышается прямо пропорционально продолжительности терапии.

**Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 300 мг + 150 мг + 200 мг. По 60 таблеток в банке полимерной, запечатанной алюминиевой фольгой, с навинчивающейся крышкой, имеющей приспособление, препятствующее открытию банки детьми или по 60 таблеток в банке полимерной с навинчивающейся крышкой. 1 банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

**Условия хранения**

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Хетеро Драгс Лимитед, Индия

Подразделение III, 22-110, И.Д.А., Джидиметла, Хайдарабат – 500 055, Индия

**Расфасовано и/или упаковано**

Хетеро Драгс Лимитед, Индия

Подразделение III, 22-110, И.Д.А., Джидиметла, Хайдарабат – 500 055, Индия

или

ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»

109029, Россия, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6

тел.: (495) 974-70-00; факс: (495) 974-11-10

e-mail: mail@makizpharma.ru

или

ЗАО «Скопинский фармацевтический завод»

391800, Россия, Рязанская обл., Скопинский р-н, с. Успенское

тел./ факс: (49156) 2-03-09

***Претензии потребителей направлять в адрес предприятия, производящего упаковку*.***

**По доверенности ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»** **И.Л. Цуканова**

* При упаковке препарата компанией «Хетеро Драгс Лимитед» претензии потребителей направлять в адрес Представительства в России:
119602, г. Москва, ул. Никулинская, д. 27, корп. 2.
тел./факс: (495) 937-85-02
e-mail: heterorus@yahoo.co