МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001762- 140415
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

## ЗИДОЛАМ-Н

таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 300 мг + 150 мг + 200 мг

Хетеро Драгс Лимитед, Индия

Изменение №3

Дата внесения Изменения «___» 140415 20__ г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**<br>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; тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин); детский и подростковый возраст до 16 лет.<br>Не применять Зидолам-Н одновременно с рифампицином, | **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**<br>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 (ВГН)); тяжелые кожные реакции в анамнезе, генерализованная сыпь и/или гепатотоксические реакции невирапина в анамнезе; нарушение функции почек (КК менее 50 мл/мин); детский и подростковый возраст до 16 лет; одновременный прием лекарственных препаратов, содержащих зверобой продырявленный. |

| | |
|---|---|
| препаратами зверобоя, ставудином, доксорубицином и другими лекарственными средствами, снижающими противовирусную активность зидовудина. | |
| ***С осторожностью:***<br>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. | ***С осторожностью:***<br>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 лёгкой и средней степени тяжести, пожилой возраст (старше 65 лет), ожирение, гепатомегалия, гепатит или любые известные факторы риска заболеваний печени, панкреатит, в т.ч. в анамнезе, периферическая нейропатия. |
| **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**<br>Побочное действие Зидолама-Н тождественно совокупности побочных реакций ламивудина, зидовудина, невирапина. Аддитивизма нежелательных реакций, как и конкурентного взаимодействия, между активными компонентами Зидолама-Н нет.<br>Частота побочных реакций приведена в соответствии с рекомендациями ВОЗ: *очень часто - более 10%; часто - более 1 и менее* | **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**<br>Побочное действие Зидолама-Н тождественно совокупности побочных реакций ламивудина, зидовудина, невирапина. Аддитивизма нежелательных реакций, как и конкурентного взаимодействия, между активными компонентами Зидолама-Н нет.<br>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%.*<br>При приеме Зидолама-Н более чем в 10% случаев |

*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; 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.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Системы органов | Невирапин | Ламивудин | Зидовудин |
| *Со стороны нервной системы*: | часто – головная боль | часто – головная боль, бессонница; очень редко – периферическая нейропатия или парестезия (ощущение покалывания, жжения, онемения и боль в кистях, руках, стопах или ногах) | очень часто – головная боль; часто – головокружение; редко – бессонница, парестезия, сонливость, спутанность сознания, судороги, тревожность, депрессия |
| *Со стороны сердечно-сосудистой системы*: | нечасто – повышение артериального давления | | редко – кардиомиопатия |
| *Со стороны органов кроветворения*: | часто – гранулоцитопения; нечасто – анемия | нечасто – нейтропения и анемия (в отдельных случаях – выраженные), тромбоцитопения; очень редко – истинная эритроцитарная аплазия | часто – анемия, нейтропения, лейкопения; нечасто – тромбоцитопения, панцитопения (с гипоплазией костного мозга); редко – истинная эритроцитарная аплазия; очень редко – апластическая анемия |
| *Со стороны* | | часто – | нечасто – |

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

| | | | |
|---|---|---|---|
| *дыхательной системы:* | | кашель, ринит | одышка; редко – кашель |
| *Со стороны пищеварительной системы:* | часто – тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея, повышение активности «печеночных» ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТ (γ-глутамилтрансфераза), печеночная недостаточность (в том числе тяжелая, жизнеугрожающая, (1.9%)); нечасто – желтуха; редко – фульминантная (молниеносная) печеночная недостаточность, в том числе с летальным исходом | часто – тошнота, рвота, абдоминальные боли или колики, диарея; нечасто – транзиторное повышение активности «печеночных» ферментов (АСТ, АЛТ); редко – панкреатит, повышение активности амилазы, гепатит. | очень часто – тошнота; часто – рвота, абдоминальные боли, диарея, повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия; нечасто – метеоризм; редко – пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушения вкусовых ощущений, диспепсия, панкреатит, тяжелая гепатомегалия со стеатозом |
| *Со стороны обмена веществ:* | нечасто – гипофосфатемия | | редко – лактоацидоз при отсутствии гипоксемии, анорексия |
| *Со стороны мочевыделительной системы:* | | | редко - учащённое мочеиспускание |
| *Со стороны репродуктивной системы:* | | | редко – гинекомастия |
| *Со стороны кожных покровов:* | очень часто – сыпь, (12.5 %) | часто – сыпь, выпадение волос | нечасто – зуд, сыпь; редко – пигментация кожи и ногтей, повышенное |

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

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | потоотделение |
| *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* | нечасто – артралгия, миалгия | часто – артралгия, поражения мышц; редко – рабдомиолиз | часто – миалгия; нечасто – миопатия |
| *Аллергические реакции*: | часто – реакции гиперчувствительности (в т.ч. анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница); нечасто – злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла, в 0.2% случаев с летальным исходом), ангионевротический отек, крапивница; редко – лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) | редко – ангионевротический отек | редко – крапивница |
| *Прочие:* | часто - лихорадка, утомляемость; частота не известна - синдром | часто – утомляемость, недомогание, лихорадка | часто – недомогание; нечасто – лихорадка, генерализованные |

| | |
|---|---|
| вторичной инфекции, перераспределение жировой ткани.<br>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. | <table><tr><td></td><td>реактивации иммунитета, перераспределение жировой ткани</td><td></td><td>боли, астения; редко – озноб, боль в грудной клетке, гриппоподобный синдром</td></tr></table><br>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. |
| **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**<br>***Взаимодействия, обусловленные присутствием ламивудина***<br>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 | **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**<br>***Взаимодействия, обусловленные присутствием ламивудина***<br>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.<br>*Эмтрицитабин* - комбинировать данные лекарственные препараты не рекомендуется.<br>Поскольку ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование *залцитабина*, |

| | |
|---|---|
| средств, имеющих тот же путь выведения.<br>Поскольку ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование *залцитабина*, комбинировать данные лекарственные препараты не рекомендуется.<br>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.<br>Одновременный прием *диданозина, пентамидина, сульфаниламидов* и *этанола* повышает риск развития панкреатита.<br>*Дапсон, диданозин, изониазид* и *ставудин* повышают риск развития периферической нейропатии. | комбинировать данные лекарственные препараты не рекомендуется.<br>Ламивудин, ингибируя внутриклеточное фосфорилирование *кладрибина (in vitro)*, снижает эффективность последнего. Немногочисленные клинические сведения подтверждают наличие подобного взаимодействия. Комбинировать данные лекарственные препараты не рекомендуется.<br>Одновременное применение *ко-тримоксазола* (*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. Совместное применение ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола (триметоприма/сульфаметоксазола), используемого для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза, не изучено; комбинировать данные лекарственные препараты не рекомендуется.<br>Одновременный прием *пентамидина, сульфаниламидов* и *этанола* повышает риск развития панкреатита.<br>*Дапсон, изониазид* и *ставудин* повышают риск развития периферической нейропатии.<br><br>Фармакокинетического взаимодействия при сочетании ламивудина с *интерфероном альфа* и *иммунодепрессантами* (например, *циклоспорином* |

| | |
|---|---|
| Фармакокинетического взаимодействия при сочетании ламивудина с *интерфероном альфа* и *иммунодепрессантами* (например, *циклоспорином А*) не наблюдается.<br>Ламивудин увеличивает длительность действия зидовудина на 13%, $C_{max}$ - на 28%, при этом AUC не меняется; зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.<br>***Взаимодействия, обусловленные присутствием зидовудина***<br>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 | *А*) не наблюдается.<br>Ламивудин увеличивает длительность действия зидовудина на 13%, $C_{max}$ - на 28%, при этом AUC не меняется; зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.<br>***Взаимодействия, обусловленные присутствием зидовудина***<br>Клинически значимого взаимодействия между зидовудином и ламивудином не отмечается.<br>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, клофибрат, дапсон, инозин пранобекс, атовахон,* модифицируют интенсивность биотрансформации зидовудина, что, в свою очередь, увеличивает вероятность и частоту развития нежелательных явлений. Например, сочетание с *парацетамолом* увеличивает частоту развития нейтропении.<br>При совместном применении с атовахоном AUC зидовудина увеличивается на 33%, AUC атовахона значимо не меняется; но ввиду недостаточной изученности комбинировать данные препараты не рекомендуется.<br>*Пробенецид* тормозит глюкуронизацию зидовудина, увеличивает его T½; также увеличивается AUC на 106% (100 – 170%). В присутствии пробенецида, как и других |

| | |
|---|---|
| *парацетамолом* увеличивает частоту развития нейтропении.<br>*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.<br>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.*<br>*Лучевая терапия* усиливает миелосупрессивное действие зидовудина.<br>При совместном применении зидовудина с *фенитоином* возможно изменение концентрации последнего в крови.<br>*Кларитромицин* снижает абсорбцию зидовудина, следует соблюдать перерыв между приемом кларитромицина и Зидолама-Н как минимум в 2 часа.<br>Комбинация *рифампицина* с | ингибиторов канальцевой секреции, почечная экскреция зидовудина и его глюкуронида снижается.<br>Применение с осторожностью рекомендуется с потенциально нефро- и миелотоксичными препаратами, такими как *пентамидин, дапсон, котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), амфотерицин В, флуцитозин, ганцикловир, интерферон-альфа, винкристин, винбластин, пириметамин.*<br>*Лучевая терапия* усиливает миелосупрессивное действие зидовудина.<br>При совместном применении зидовудина с *фенитоином* возможно изменение концентрации последнего в крови.<br>*Кларитромицин* снижает абсорбцию зидовудина, следует соблюдать перерыв между приемом кларитромицина и Зидолама-Н как минимум в 2 часа.<br>Комбинация *рифампицина* с зидовудином приводит к уменьшению AUC зидовудина на 48 ± 34%. Комбинировать данные лекарственные препараты не рекомендуется.<br>*Рибавирин* является антагонистом зидовудина (*in vitro*), в связи с чем комбинировать данные лекарственные препараты не рекомендуется. По клиническим данным совместное применение зидовудина с рибавирином является фактором очень высокого риска развития анемии и лактоацидоза.<br>Одновременное применение зидовудина и *доксорубицина* не рекомендуется, поскольку при взаимодействии in vitro обнаруживается взаимное ослабление активности обоих препаратов. |

| | |
|---|---|
| зидовудином приводит к уменьшению AUC зидовудина на 48 ± 34%. Клиническое значение этого изменения не известно.<br>*Рибавирин* является антагонистом зидовудина (*in vitro*), в связи с чем данной комбинации следует избегать.<br>Одновременное применение зидовудина и *доксорубицина* не рекомендуется, поскольку при взаимодействии in vitro обнаруживается взаимное ослабление активности обоих препаратов.<br>Зидовудин активнее фосфорилируется внутриклеточной тимидинкиназой, препятствуя тем самым фосфорилированию *ставудина;* в связи с чем одновременный прием не рекомендуется.<br>*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 | Зидовудин активнее фосфорилируется внутриклеточной тимидинкиназой, препятствуя тем самым фосфорилированию *ставудина;* в связи с чем одновременный прием не рекомендуется.<br>*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.<br>*Фенобарбитал* является индуктором изоферментов печени и потенциально может способствовать некоторому увеличению концентрации зидовудина в крови и, как следствие, развитию или усугублению нежелательных реакций последнего. Сведений об особенностях взаимодействия фенобарбитала с зидовудином, как и с ламивудином, для разработки рекомендаций по коррекции режима дозирования недостаточно.<br>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.<br>Отмечается синергидное действие с другими лекарственными средствами, применяемыми |

| | |
|---|---|
| контролем. Необходимо контролировать гематологические показатели и функцию почек.<br>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.<br>Отмечается синергидное действие с другими лекарственными средствами, применяемыми против ВИЧ (особенно ламивудином), в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток.<br>***Взаимодействия, обусловленные присутствием невирапина***<br>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.<br>*Потенциально возможные взаимодействия* | против ВИЧ (особенно ламивудином), в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток.<br>*Циметидин, ранитидин* – коррекции режима дозирования при одновременном применении с Зидоламом-Н не требуется, поскольку клинически значимого взаимодействия с ламивудином, как и с зидовудином, не ожидается.<br>***Взаимодействия, обусловленные присутствием невирапина***<br>Невирапин метаболизируется при участии изоферментов системы Р450 – CYP3A, CYP2B. Известно, что невирапин является индуктором этих же изоферментов; следовательно, может привести к снижению концентрации совместно применяемых средств, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP3A и CYP2B, и вызвать необходимость в коррекции их режима дозирования.<br>*Потенциально возможные взаимодействия*<br>*Невирапин может способствовать снижению концентрации следующих лекарственных препаратов:*<br>Антиаритмические: амиодарон, дизопирамин, лидокаин;<br>Противосудорожные: карбамазепин, клоназепам, этосуксимид;<br>Блокаторы «медленных» кальциевых каналов: дилтиазем, нифедипин, верапамил;<br>Цитостатические: циклофосфамид;<br>Алкалоиды спорыньи: эрготамин;<br>Иммунодепрессанты: циклоспорин, такролимус, сиролимус;<br>Прокинетики: цизаприд;<br>Агонисты опиоидных рецепторов: фентанил. |

| | |
|---|---|
| *Невирапин может способствовать снижению концентрации следующих лекарственных препаратов:*<br>Антиаритмические: амиодарон, дизопирамин, лидокаин;<br>Противосудорожные: карбамазепин, клоназепам, этосуксимид;<br>Противогрибковые: итраконазол;<br>Блокаторы кальциевых каналов: дилтиазем, нифедипин, верапамил;<br>Цитостатические: циклофосфамид;<br>Алкалоиды спорыньи: эрготамин;<br>Иммунодепрессанты: циклоспорин, такролимус, сиролимус;<br>Прокинетики: цизаприд;<br>Агонисты опиоидных рецепторов: фентанил.<br>*Невирапин может способствовать повышению концентрации следующих лекарственных препаратов:*<br>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.<br>*Известные взаимодействия*<br>*Кларитромицин.* В присутствии | *Невирапин может способствовать повышению концентрации следующих лекарственных препаратов:*<br>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.<br>*Известные взаимодействия*<br>*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.<br>*Нуклеозидные аналоги*<br>*Зидовудин, ламивудин, тенофовир* - коррекции режима дозирования не требуется. Имеется риск развития гранулоцитопении на фоне терапии зидовудином в комбинации с невирапином. Отмечается относительно высокий риск развития гранулоцитопении у детей, у пациентов с исходной миелодепрессией (пониженным костномозговым резервом), прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и др. (см. раздел «Особые указания», «Гематологические нарушения»).<br>*Диданозин, эмтрицитабин, абакавир, ставудин* - коррекции режима дозирования не требуется. |

| | |
|---|---|
| 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.<br>*Нуклеозидные аналоги*<br>*Зидовудин, диданозин* - коррекции режима дозирования не требуется.<br>*Ненуклеозидные аналоги*<br>*Эфавиренц* не влияет на фармакокинетику невирапина. Однако присутствие невирапина приводит к уменьшению AUC и $C_{min}$ эфавиренца, что может потребовать увеличение дозы эфавиренца.<br>*Залцитабин* – фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия нет. Следует обратить внимание, что не рекомендуется сочетать Зидолам-Н с залцитабином (по ламивудину, см. выше).<br>*Ингибиторы протеазы*<br>*Саквинавир* не влияет на фармакокинетику невирапина. Однако присутствие невирапина | *Ненуклеозидные аналоги*<br>*Эфавиренц* - совместное применение не рекомендуется, поскольку отмечается аддитивизм в нежелательных реакциях.<br>*Этравирин* не следует применять одновременно с Зидоламом-Н, поскольку невирапин способствует значительному снижению концентрации этравирина в плазме крови, что, в свою очередь, существенно снижает терапевтический эффект этравирина.<br>*Рилпивирин, делавирдин* - комбинировать данные лекарственные препараты с невирапином не рекомендуется.<br>*Залцитабин* – фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия нет. Следует обратить внимание, что не рекомендуется комбинировать Зидолам-Н с залцитабином (по ламивудину, см. выше).<br>*Ингибиторы протеазы*<br>*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.<br>*Ритонавир* – коррекции режима дозирования не требуется.<br>*Индинавир* не оказывает достоверного влияния на концентрации невирапина, при этом средние |

| | |
|---|---|
| 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.<br>*Ритонавир* – коррекции режима дозирования не требуется.<br>*Индинавир* не оказывает достоверного влияния на концентрации невирапина, при этом средние значения AUC индинавира уменьшаются, что может потребовать увеличение дозы индинавира.<br>*Нелфинавир.* Фармакокинетического взаимодействия между невирапином и нелфинавиром не отмечается. Однако AUC, $C_{max}$, $C_{min}$ основного метаболита нелфинавира M8, сопоставимого по активности с неизмененным нелфинавиром, уменьшаются почти в 1,5 раза.<br>*Лопинавир/ритонавир.* Невирапин приводит к уменьшению средних величин AUC, $C_{max}$ и $C_{min}$ лопинавира.<br>*Флуконазол* способствует | значения AUC индинавира уменьшаются, что может потребовать увеличение дозы индинавира.<br>*Нелфинавир.* Фармакокинетического взаимодействия между невирапином и нелфинавиром не отмечается. Однако AUC, $C_{max}$, $C_{min}$ основного метаболита нелфинавира M8, сопоставимого по активности с неизмененным нелфинавиром, уменьшаются почти в 1,5 раза.<br>*Лопинавир/ритонавир.* Невирапин приводит к уменьшению средних величин AUC, $C_{max}$ и $C_{min}$ лопинавира. Коррекции дозы невирапина (твердые лекарственные формы) не требуется. Однако при применении раствора для приема внутрь у детей, в особенности при подозрении на сниженную чувствительность к комбинации лопинавир/ритонавир, следует рассмотреть вопрос о повышении дозы лопинавира/ритонавира. Рекомендуется принимать препараты во время приема пищи.<br>Фармакокинетическое взаимодействие невирапина клинически значимым не является, коррекции режима дозирования не требуется со следующими комбинациями:<br>*фосампренавир/ритонавир*,<br>*дарунавир/ ритонавир*,<br>*типранавир/ритонавир*.<br>Необходимо отметить, что *фосампренавир, не усиленный ритонавиром*, не следует применять с невирапином, поскольку AUC, $C_{max}$ и $C_{min}$ ампренавира, основного его метаболита, уменьшаются, а невирапина повышаются.<br>Атазанавир/ритонавир. Комбинация не рекомендована к применению с невирапином, поскольку средние значения AUC, $C_{max}$ и $C_{min}$ |

| | |
|---|---|
| увеличению экспозиции невирапина на 100%, что повышает риск развития нежелательных реакций невирапина; рекомендовано применение с осторожностью, в условиях стационара.<br>*Кетоноказол* и невирапин не следует применять совместно.<br>*Рифампицин* способствует существенному уменьшению AUC, $C_{max}$ и $C_{min}$ невирапина, в связи с чем рифампицин и невирапин не должны применяться одновременно.<br>*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.<br>Этинилэстрадиол, норэтиндрон, оральные контрацептивы не следует применять на фоне невирапин-содержащих комбинаций, поскольку способствует значительному снижению концентраций и эффективности данных средств. | атазанавира снижаются, а невирапина повышаются.<br>*Блокаторы проникновения ВИЧ*<br>Антагонист рецепторов CCR5 *маравирок*, как и блокатор фузии *энфувиртид*, могут применяться с невирапином без коррекции доз препаратов.<br>*Ингибиторы интегразы*<br>*Ралтегравир* может применяться с невирапином без коррекции режима дозирования, поскольку препараты метаболизируются различными путями, что исключает конкурентное взаимодействие.<br>Комбинация *элвитегравир/кобицистат* не рекомендована к совместному применению с невирапином. Кобицистат является мощным ингибитором ферментов, участвующих в метаболических процессах, в том числе изофермента CYP3A, вследствие чего ожидается значимое изменение плазменных концентраций невирапина и кобицистата.<br>*Противовирусные препараты, применяемые при вирусных гепатитах В и С*<br>*Адефовир* проявляет слабый антагонизм с невирапином, что не является клинически значимым и не служит показанием к изменению режима дозирования.<br>*Боцепревир* частично метаболизируется изоферментами CYP3A4/5. При совместном применении с ННИОТ, которые метаболизируются сходным с невирапином путем, наблюдалось снижение плазменных концентраций боцепревира. К настоящему времени нет достаточных сведений для точной оценки клинического значения данного факта; рекомендовано применение с осторожностью. |

| | |
|---|---|
| Следует применять альтернативные методы контрацепции.<br>*Зверобой*-содержащие препараты и невирапин не следует применять совместно.<br>*Метадон*<br>В присутствии невирапина наблюдается уменьшение концентрации метадона. Возможно, потребуется коррекция дозы метадона. | *Телапревир* является субстратом изофермента CYP3A и Р-гликопротеина. На основании сведений о взаимодействии телапревира с ННИОТ, как и в случае боцепревира, рекомендовано применение с осторожностью.<br>*Энтекавир*, как и *телбивудин*, не являются субстратами цитохрома Р450, и клинически значимого взаимодействия с невирапином не обнаруживают. Коррекции режима дозирования не требуется.<br>*Интерфероны (пегилированные интерфероны альфа 2а и альфа 2b)* не оказывают клинически значимого влияния на изоферменты CYP3A4 и CYP2B6, и могут применяться с невирапином без коррекции режима дозирования.<br>*Рибавирин in vitro* проявляет слабый антагонизм с невирапином, и в клинической практике может применяться с невирапином без коррекции дозы. Однако не рекомендуется применять рибавирин с Зидоламом-Н (по зидовудину (см.выше)).<br>*Противогрибковые препараты*<br>*Флуконазол* способствует увеличению экспозиции невирапина на 100%, что повышает риск развития нежелательных реакций невирапина; рекомендовано применение с осторожностью, в условиях стационара.<br>Итраконазол не влияет на фармакокинетические параметры невирапина. Однако AUC, $C_{max}$ и $C_{min}$ итраконазола существенно снижаются, что требует повышения дозы итраконазола.<br>*Кетоконазол* и невирапин не следует применять совместно.<br>*Рифампицин* способствует существенному уменьшению AUC, $C_{max}$ и $C_{min}$ невирапина, в связи |

| | |
|---|---|
| | с чем рифампицин и невирапин не должны применяться одновременно.<br>*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.<br><br>*Депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)* в дозе 150 мг 1 раз в три месяца – может применяться на фоне невирапина без коррекции режима дозирования.<br>*Этинилэстрадиол, норэтиндрон, пероральные контрацептивы* - невирапин способствует снижению концентраций и эффективности данных средств. Точных рекомендаций по коррекции режима дозирования не разработано. Следует применять дополнительные методы контрацепции.<br>*Циметидин* с невирапином не имеют клинически значимого взаимодействия и могут применяться без коррекции режима дозирования.<br>Лекарственные препараты, содержащие *зверобой продырявленный,* являясь индукторами изоферментов, при участии которых метаболизируются лекарственные средства, и/или транспортных белков, способствуют снижению концентрации невирапина в крови; комбинировать данные лекарственные препараты с невирапином противопоказано. На этапе назначения |

| | |
|---|---|
| | монопрепарата невирапина необходимо учитывать, что указанный индуцирующий эффект сохраняется как минимум еще 2 недели после прекращения приема препаратов зверобоя продырявленного. Назначать комбинированный препарат Зидолам-Н необходимо в соответствии с разделом «Способ применения и дозы».<br>*Метадон*<br>В присутствии невирапина наблюдается уменьшение концентрации метадона. Возможно, потребуется коррекция дозы метадона. |
| **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**<br>Лечение Зидоламом-Н должно проводиться только врачом, имеющим опыт ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.<br>При необходимости редукции (снижения) дозы следует заменить фиксированную комбинацию, в данном случае Зидолам-Н, монопрепаратами, входящими в его состав, комбинируя их в предписанных дозах.<br>Необходимо информировать пациента об опасности применения одновременно с Зидоламом-Н других лекарственных препаратов, в том числе безрецептурного отпуска, без предварительной консультации с лечащим врачом.<br>При развитии оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции лечение следует продолжать в условиях стационара. | **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**<br>Лечение Зидоламом-Н должно проводиться только врачом, имеющим опыт ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.<br>Не рекомендуется одновременное применение Зидолама-Н со следующими препаратами: залцитабином, кладрибином, рибавирином, доксорубицином, ставудином, рифампицином, эфавиренцем, кетоконазолом, делавирдином, этравирином, рилпивирином, боцепривиром; комбинацией элвитегравир/кобицистат, комбинацией атазанавир/ритонавир, фосампренавиром, не усиленным низкой дозой ритонавира.<br>При необходимости редукции (снижения) дозы следует заменить фиксированную комбинацию, в данном случае Зидолам-Н, монопрепаратами, входящими в его состав, комбинируя их в предписанных дозах.<br>Необходимо информировать пациента об опасности применения одновременно с Зидоламом-Н других лекарственных препаратов, в том числе безрецептурного отпуска, без |

| | |
|---|---|
| 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.<br>Всем ВИЧ-инфицированным пациентам перед началом антиретровирусной терапии рекомендуется провести анализ на наличие хронического гепатита В.<br>Препарат не предназначен для профилактики передачи вируса иммунодефицита, более того, известны случаи серьезных нежелательных явлений при применении невирапина вне одобренных показаний (off-label).<br>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.<br><br>***Наиболее опасные побочные явления***<br>***Поражения печени*** | предварительной консультации с лечащим врачом.<br>При развитии оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции лечение следует продолжать в условиях стационара.<br>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.<br>Всем ВИЧ-инфицированным пациентам перед началом антиретровирусной терапии рекомендуется провести анализ на наличие хронического гепатита В.<br>Препарат не предназначен для профилактики передачи вируса иммунодефицита, более того, известны случаи серьезных нежелательных явлений при применении невирапина вне одобренных показаний (off-label).<br>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.<br><br>***Наиболее опасные побочные явления***<br>***Поражения печени***<br>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 |

| | |
|---|---|
| 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 | общими явлениями, такими как лихорадка, артралгия, миалгия, недомогание. Наиболее опасными являются первые 6 недель терапии невирапином, далее небольшая опасность сохраняется до 18-й недели.<br>Факторами риска являются женский пол, исходно высокое число CD4 клеток, повышенная (> 2.5 верхней границы нормы) активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), 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.<br>*Мониторинг показателей функции печени*<br>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, гепатомегалия, а также у пациентов, у которых обнаруживались биохимические маркеры нарушения функции печени: билирубинурия, умеренное или значительное повышение активности «печёночных» ферментов, в том числе активность γ-глутамилтрансферазы. |

| | |
|---|---|
| существенно не превышает возможный риск.<br>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.<br>Любые признаки развития реакций гиперчувствительности, как и гепатотоксических реакций, являются показанием к прекращению приема препарата и немедленному проведению лечебных мероприятий.<br>*При появлении таких жалоб как тошнота, рвота, боли в правом подреберье, желтушность кожи, темный цвет мочи и обесцвеченный стул следует немедленно обратиться к врачу!*<br>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 | В то же время, бессимптомное повышение активности «печёночных» ферментов на фоне терапии невирапином не является показанием к отмене препарата.<br>Мониторинг показателей функции печени следует организовать с периодичностью раз в две недели на протяжении первых двух месяцев применения препарата, далее в конце третьего месяца, затем регулярно, на протяжении всего периода применения. В случае, если терапия была начата на фоне повышенной активности «печёночных» ферментов, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 2.5 раза, контроль маркеров функции печени следует проводить чаще. Активность «печёночных» ферментов, более чем в 5 раз превышающая ВГН, является противопоказанием к применению невирапина, соответственно, является критичным, и достижение таких значений по ходу терапии является показанием к немедленной отмене препарата.<br>Любые признаки развития реакций гиперчувствительности, как и гепатотоксических реакций, являются показанием к прекращению приема препарата и немедленному проведению лечебных мероприятий.<br>*При появлении таких жалоб как анорексия (потеря аппетита), тошнота, рвота, боли в правом подреберье, желтушность кожи, темный цвет мочи и обесцвеченный стул следует немедленно обратиться к врачу!*<br>Особое наблюдение требуется при сочетанной ВИЧ-инфекции с гепатитами В или С, ввиду повышенного риска развития печёночных |

| | |
|---|---|
| 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.<br>***Реакции гиперчувствительности***<br>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.<br>*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* | осложнений антиретровирусной терапии, в том числе опасных и потенциально фатальных.<br>Также группой высокого риска являются пациенты с предшествующими дисфункцией печени / активными заболеваниями печени (класс В по Чайлд-Пью). Рекомендован надлежащий мониторинг состояния данных групп пациентов. При обнаружении усугубления дисфункции печени или ухудшения общего состояния пациента следует рассмотреть вопрос о прерывании или отмене антиретровирусной терапии.<br>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.<br>***Реакции гиперчувствительности***<br>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 |

| | |
|---|---|
| *суставах и мышцах – прием препарата следует прекратить и немедленно обратиться к врачу.*<br>Соблюдение схемы приема невирапина (см. разделы «Показания», «Режим дозирования») до начала приема фиксированной комбинации – Зидолама-Н позволяет минимизировать вероятность развития сыпи.<br>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.<br>Повторное назначение после тяжелых реакций гиперчувствительности не допускается.<br>***Лактацидоз /Гепатомегалия со стеатозом***<br>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 | первые 6 недель терапии невирапином, в меньшей степени – до 18-й недели. Даже в случае изолированной сыпи требуется тщательное наблюдение.<br>*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.*<br>Соблюдение схемы приема невирапина (см. разделы «Показания», «Режим дозирования») до начала приема фиксированной комбинации – Зидолама-Н позволяет минимизировать вероятность развития сыпи.<br>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.<br>Повторное назначение после тяжелых реакций гиперчувствительности не допускается.<br>***Рабдомиолиз***<br>На фоне приема невирапина описаны случаи развития рабдомиолиза в сочетании с тяжелыми кожными реакциями гиперчувствительности и/или поражениями печени.<br>***Лактоацидоз /Гепатомегалия со стеатозом***<br>При длительном применении аналогов нуклеозидов, включая ламивудин и зидовудин, возможно развитие лактоацидоза, выраженное увеличение печени со стеатозом, в том числе с |

| | |
|---|---|
| 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.<br>***Панкреатит***<br>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.<br>***Прочие побочные явления***<br>***Гематологические нарушения***<br>Возможно развитие анемии, | летальным исходом. В клинической практике лактоацидоз отмечался через несколько месяцев применения НИОТ, в связи с чем считается относительно поздним осложнением терапии НИОТ.<br>Ранние клинические проявления (симптоматическая гиперлактатемия) не специфичны: умеренно выраженные гастроинтестинальные симптомы – тошнота, рвота, абдоминальные боли, слабость, потеря аппетита, потеря веса, респираторные симптомы - гиперпноэ и/или тахипноэ, неврологическая симптоматика, в том числе моторная слабость.<br>Лактоацидоз может быть сопряжен с панкреатитом, печеночной или почечной недостаточностью и высокой летальностью.<br>При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза (симптоматическая гиперлактатемия и метаболический / молочнокислый ацидоз, прогрессирующая гепатомегалия, стремительно нарастающая активность трансаминаз) прием препарата (НИОТ) следует прекратить.<br>Факторами риска развития лактоацидоза на фоне применения НИОТ являются исходная гепатомегалия (в особенности у женщин с ожирением), гепатит, любые другие известные факторы риска развития печеночных заболеваний, жировая дистрофия печени, алкогольное и лекарственное поражение печени. Особую группу риска составляют пациенты, ко-инфицированные гепатитом С и получающие терапию рибавирином и альфа-интерферонами.<br>Пациенты высокого и очень высокого риска |

| | |
|---|---|
| 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.<br>Поскольку пик гематологических нарушений обычно отмечается через 4 - 6 недель терапии, рекомендуется проводить анализы крови со следующей периодичностью:<br><u>у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией:</u> не реже 1 раза в 2 недели в течение первых трех месяцев терапии, далее – не реже 1 раза в месяц;<br><u>у пациентов на ранней стадии, при бессимптомном течении:</u> 1 раз в 1-3 месяца, исходя из общего состояния больного.<br>При развитии тяжелой анемии и/или миелосупрессии требуется снижение дозы зидовудина, соответственно, больного следует перевести на прием монопрепаратов. | нуждаются в тщательном наблюдении.<br>***Панкреатит***<br>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 значений биохимических маркеров) прием препарата следует прекратить.<br>***Прочие побочные явления***<br>***Гематологические нарушения***<br>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.<br>Поскольку пик гематологических нарушений обычно отмечается через 4 - 6 недель терапии, рекомендуется проводить анализы крови со следующей периодичностью:<br><u>у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией:</u> не реже 1 раза в 2 недели в течение первых трех месяцев терапии, далее – не реже 1 раза в месяц;<br><u>у пациентов на ранней стадии, при бессимптомном</u> |

| | |
|---|---|
| ***Митохондриальная токсичность***<br>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.<br>Приведенные данные о митохондриальной токсичности не являются основанием для внесения изменений в рекомендации по профилактике вертикальной передачи ВИЧ.<br>***Перераспределение жировой ткани***<br>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 | течении: 1 раз в 1-3 месяца, исходя из общего состояния больного.<br>При развитии тяжелой анемии и/или миелосупрессии требуется снижение дозы зидовудина, соответственно, больного следует перевести на прием монопрепаратов.<br>Гранулоцитопения как осложнение терапии невирапином, в особенности в сочетании с зидовудином, была обнаружена в постмаркетинговый период. Отмечается, что у детей данная реакция развивается значительно чаще.<br><br>***Митохондриальная токсичность***<br>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.<br>Приведенные данные о митохондриальной токсичности не являются основанием для внесения изменений в рекомендации по профилактике вертикальной передачи ВИЧ.<br>***Перераспределение жировой ткани***<br>У пациентов, получавших антиретровирусную терапию, наблюдали перераспределение / |

| | |
|---|---|
| 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.<br>Рекомендуется периодический контроль уровня глюкозы и липидов в крови; по необходимости - адекватная фармакологическая коррекция.<br>***Синдром реактивации иммунитета***<br>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.<br>***Влияние на костную ткань***<br>Возможно снижение начального уровня плотности костной ткани, известны случаи остеонекроза. | накопление жировой ткани, включая абдоминальное ожирение, дорсоцервикальное отложение жира ("горб буйвола"), 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.<br>Рекомендуется периодический контроль концентрации глюкозы и липидов в крови; по необходимости - адекватная фармакологическая коррекция.<br>***Синдром реактивации иммунитета***<br>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.<br>Характерно развитие цитомегаловирусного ретинита, локализованной или генерализованной микобактериальной инфекции, пневмоцистной пневмонии. Зарегистрированы случаи аутоиммунных заболеваний, например, болезни Грейвса (аутоиммунного тиреоидита). При этом для инфекций, обусловленных реактивацией иммунитета, характерно развитие в течение первых нескольких недель лечения, в то время как |

| | |
|---|---|
| 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. | аутоиммунные заболевания развиваются спустя много месяцев после начала терапии.<br>***Влияние на костную ткань***<br>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. Пациента следует предупредить о необходимости обращения к лечащему врачу при появлении жалоб на ограничение подвижности суставов, артралгии, в частности боли в области плеча, колена, бедра, дискомфорта / затруднении при передвижении. |
| **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**<br>В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. | **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**<br>В период лечения ввиду возможных побочных реакций, таких как выраженная слабость, головокружение, нарушения чувствительности кистей и стоп, необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности. |
| **Производитель/ Фасовщик/ Упаковщик:**<br>**Хетеро Драгс Лимитед, Индия** | **Производитель/ Фасовщик/ Упаковщик:**<br>**Хетеро Лабс Лимитед, Индия**<br>Подразделение III, 22-110, И.Д.А., Джидиметла, |

| | |
|---|---|
| Подразделение III, 22-110, И.Д.А., Джидиметла, Хайдарабат – 500 055, Индия<br>**Фасовщик/ Упаковщик:**<br>**ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия**<br>109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5<br>Тел.: (495) 974-70-00; факс: (495) 974-11-10<br>e-mail: mail@makizpharma.ru<br>**Адрес места производства**<br>109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 4, стр. 6, стр. 8<br>или<br>**ООО «Скопинский фармацевтический завод», Россия**<br>391800, Рязанская обл., Скопинский р-н, с. Успенское<br>Тел./факс (49156) 2-03-09<br>**Адрес места производства:**<br>391800, Рязанская обл., Скопинский р-н, Успенский сельский округ, в районе 92 км автодороги Рязань-Пронск-Скопин.<br>***Претензии потребителей направлять в адрес предприятия, производящего упаковку и по тел. (495) 974-70-00****<br>*При упаковке препарата компанией Хетеро Драгс Лимитед претензии потребителей направлять в адрес Представительства в России:<br>119602, г. Москва, ул. Никулинская, д. 27, корп. 2. | Хайдарабат – 500 055, Индия<br>**Фасовщик/ Упаковщик:**<br>**ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия**<br>109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5<br>Тел.: (495) 974-70-00;<br>факс: (495) 974-11-10<br>e-mail: mail@makizpharma.ru<br>**Адрес места производства**<br>109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 4, стр. 6, стр. 8<br><br>**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Организация, принимающая претензии***<br>**ООО «ДИАЛОГФАРМА», Россия**<br>109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6<br>тел.: (495) 974-70-00<br>факс: (495) 974-11-10<br>e-mail: mail@makizpharma.ru<br><br>*При упаковке препарата компанией Хетеро Лабс Лимитед претензии потребителей направлять в адрес Представительства в России:<br>119421, г. Москва, Ленинский проспект, д. 111, стр. 1, секция Б, Оф. №653.<br>тел./факс: 8 (495) 212-27-00<br>e-mail: contact@heterodrugs.ru |

| | |
|---|---|
| тел./факс: (495) 937-85-02<br>e-mail: heterorus@yahoo.com | |

По доверенности ОАО «Нижфарм»  Е.А. Агафонова