МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗИДОЛАМ-Н

Регистрационный номер: ЛП-001762

Торговое наименование: Зидолам-Н

Международное непатентованное или группировочное наименование: зидовудин + ламивудин + невирапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующие вещества: зидовудин – 300,0 мг, ламивудин – 150,0 мг, невирапин – 200,0 мг.

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза – 184,0 мг, крахмал кукурузный – 66,0 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 18,0 мг, повидон К-30 – 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 таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: [J05AR05].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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 мощными селективными ингибиторами ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Оба действующих вещества последовательно метаболизируются под действием

105097

внутриклеточных киназ до 5'-трифосфатов (ТФ). Зидовудин-ТФ и ламивудин-ТФ выступают в качестве субстратов и являются конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Их основное противовирусное действие заключается в способности встраиваться в форме монофосфата в цепь вирусной ДНК, приводя ее к обрыву. Трифосфаты зидовудина и ламивудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам клетки-хозяина.

Не наблюдалось антагонистических эффектов в условиях *in vitro* при применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, зальцитабин и зидовудин). Также не наблюдалось антагонистических эффектов в условиях *in vitro* при применении зидовудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, ламивудин и интерферон альфа).

В исследованиях in vitro ламивудин оказывает слабое цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, а также на лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии и ряд других клеток-предшественников костного мозга. Таким образом, ламивудин обладает высоким терапевтическим индексом *in vitro*.

Невирапин является ненуклеозидным ингибитором обратной траскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1). Невирапин непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, вызывая разрушение активного центра этот фермента. Невирапин не конкурирует с матричными трифосфатами или нуклеозидтрифосфатами. Невирапин не оказывает значимого ингибирующего эффекта на обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразы клеток эукариот (таких как ДНК-полимеразы человека α, β, γ или δ).

Резистентность

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией M184V в кодоне, расположенном близко к активному центру вирусной обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ. Данный вариант мутации наблюдается как в условиях *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, у которых проводилась антиретровирусная терапия (АРТ), включающая ламивудин. При мутации M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации *in vitro.* В исследованиях *in vitro* установлено, что резистентные к зидовудину штаммы вируса могут становиться восприимчивыми к его действию, если у этих штаммов одновременно

105097

разовьется резистентность к ламивудину. Однако клиническое значение подобных изменений до настоящего времени окончательно не установлено.

Мутация M184V в кодоне обратной транскриптазы приводит к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только в отношении антиретровирусных препаратов из класса нуклеозидных ингибиторов. Зидовудин и ставудин сохраняют активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину. Абакавир сохраняет антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину, имеющих только M184V мутацию. У штаммов ВИЧ с мутацией M184V в кодоне обратной транскриптазы определяется не более чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину и зальцитабину; клиническое значение этих явлений не установлено.

Резистентность к аналогам тимидина (таким как зидовудин) хорошо охарактеризована и происходит за счет постепенного накопления специфических мутаций в 6 кодонах (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинации мутаций в кодонах 41 и 215 или накопления по крайней мере четырех из шести мутаций. Данные мутаций сами по себе не являются причиной высокой перекрестной резистентности к другим нуклеозидам, что позволяет впоследствии применять другие зарегистрированные ингибиторы обратной транскриптазы.

Существуют две модели мутаций множественной лекарственной резистентности, первая из которых характеризуется мутациями обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 62, 75, 77, 116 и 151, а вторая обычно включает мутацию T69S в сочетании со вставкой 6 пар нуклеотидов в том же положении. Указанные модели приводят к развитию фенотипической резистентности к зидовудину, а также к другим зарегистрированным нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ). Любая из этих двух моделей мутаций множественной резистентности к нуклеозидам существенно ограничивает варианты будущей терапии.

В клинических исследованиях применение ламивудина в комбинации с зидовудином приводило к снижению вирусной ВИЧ-1 в крови и увеличению числа CD4 клеток. Клинические данные свидетельствуют о том, что применение ламивудина в комбинации с зидовудином в виде отдельного препарата или в составе режимов терапии, включающих зидовудин, приводит к существенному снижению риска прогрессирования ВИЧ-инфекции и смертности.

Монотерапия зидовудином и ламивудином по отдельности приводила к появлению клинических штаммов ВИЧ со сниженной чувствительностью к этим препаратам *in vitro*. Результаты клинических исследований показали, что у пациентов, ранее не получавших

105097

антиретровирусную терапию, комбинированная терапия зидовудином и ламивудином замедляет появление резистентных к зидовудину штаммов.

Тесты на чувствительность ВИЧ к различным антиретровирусным препаратам *in vitro* не были стандартизованы, поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы. Оценка взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ к зидовудину и/или ламивудину *in vitro* и клиническим ответом на терапию находится на стадии исследования.

Зидовудин и ламивудин получили широкое распространение как компоненты комбинированной антиретровирусной терапии в сочетании с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) или препаратами других классов (ингибиторы протеазы, нуклеозидные ингибиторы обратной траскриптазы, ингибиторы интегразы и ингибиторы слияния).

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

Фармакокинетика

Всасывание

Зидовудин и ламивудин хорошо всасываются из кишечника. Абсолютная биодоступность зидовудина и ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 60-70 % и 80-85 % соответственно.

После применения препарата Зидолам-Н максимальное значение концентрации в плазме крови (C_{max}) зидовудина и ламивудина (доверительный интервал 95 %) составили 1,8 (1,5-2,2) мкг/мл и 1,5 (1,3-1,8) мкг/мл. Диапазон значений t_{max} зидовудина и ламивудина составил 0,50 (0,25-2,00) ч и 0,75 (0,50-2,00) ч соответственно. Степень всасывания (AUC) зидовудина и ламивудина и значения периода полувыведения после приема с пищей были сходными с таковыми после приема натощак, хотя скорость всасывания (C_{max}, t_{max}) была снижена. Полученные данные указывают на возможность применения препарата Зидолам-Н независимо от приема пищи.

Невирапин хорошо всасывается (более 90 %) как у здоровых добровольцев, так и у взрослых пациентов с ВИЧ-1 инфекцией. Абсолютная биодоступность после однократного приема 50 мг невирапина составляет 93±9 % для таблеток и 91±8 % для суспензии. Максимальная концентрация невирапина в плазме (C_{max} = 2±0,4 мкг/мл (7,5 мкМ)) – достигается в течение 4 часов после однократного приема одной таблетки 200 мг. После приема многократных доз C_{max} невирапина увеличивалась линейно в диапазоне доз от 200

105097

до 400 мг/день. В равновесном состоянии C_{max} составляет 5,74 мкг/мл (5,00-7,44), Cmin 3,73 мкг/мл (3,20-5,08) при AUC 109,0 ч* мкг/мл (96,0-143,5), что соответствует равновесной концентрации 4,5±1,9 мкг/мл у пациентов, получающих 200 мг невирапина два раза в день.

Распределение

Исследования показали, что при внутривенном введении средний кажущийся объем распределения зидовудина и ламивудина составляет 1,6 и 1,3 л/кг соответственно. Ламивудин характеризуется линейным изменением фармакокинетических показателей во всем диапазоне терапевтических доз и незначительно связывается с основным белком плазмы крови альбумином (менее 36 % сывороточного альбумина *in vitro*). Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34-38 %. Таким образом, взаимодействие зидовудина и ламивудина с другими лекарственными препаратами посредством их вытеснения из связи с белками плазмы крови маловероятно.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что зидовудин и ламивудин проникают в центральную нервную систему (ЦНС) и попадают в спинномозговую жидкость (СМЖ). Среднее отношение концентрации зидовудина и ламивудина в СМЖ к их концентрации в сыворотке крови через 2-4 ч после приема внутрь составляет примерно 0,5 и 0,12 соответственно. Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны.

Невирапин обладает высокой липофильностью и практически не ионизируется при физиологическом pH. После внутривенного введения здоровым добровольцам объем распределения невирапина составлял 1,21±0,09 л/кг, что говорит о широком распределении невирапина в организме человека. Невирапин хорошо проникает через плаценту и определяется в грудном молоке. Около 60 % невирапина связывается с белками плазмы при концентрации в плазме 1-10 мкг/мл. Концентрации невирапина в спинномозговой жидкости человека составляли 45 % (±5 %) от концентрации в плазме; это соотношение примерно соответствует фракции, не связанной с белками.

Метаболизм и выведение

Ламивудин практически не подвергается метаболизму и преимущественно выводится в неизменном виде почками. Метаболические взаимодействия для ламивудина маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (5-10 %) и низкой степени связывания с белками плазмы крови.

5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом как в плазме крови, так и в моче, при этом приблизительно 50-80 % принятой дозы зидовудина выводится путем почечной экскреции. 3'-амино-3'-дезокситимидин (АМТ) идентифицирован в качестве метаболита зидовудина после внутривенного введения.

Период полувыведения ламивудина составляет 5-7 ч. Средний системный клиренс ламивудина равен приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую его часть составляет почечный клиренс (более 70 %), осуществляемый посредством активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов.

По данным исследований при внутривенном введении зидовудина средний системный клиренс – 1,6 л/ч/кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг, что указывает на клубочковую фильтрацию и активную канальцевую секрецию почками.

В исследованиях *in vitro*, так и *in vivo* было показано, что невирапин подвергается интенсивной биотрансформации с участием изоферментов цитохрома Р450 (окислительный метаболизм) до нескольких гидроксилированных метаболитов. Предполагается, что окислительный метаболизм невирапина опосредуется в первую очередь изоферментами цитохрома Р450 из семейства CYP3A, другие изоферменты могут играть дополнительную роль. В исследовании баланса массы/выведения (в равновесном состоянии при приеме 200 мг два раза в день с последующим назначением 14С-невирапина) примерно 91,4±10,5 % меченной изотопом дозы определялось в моче (81,3±11,1 %), указывая на преобладающее значение почечной экскреции в сравнении с экскрецией через кишечник (10,1±1,5 %). Более 80 % 14С-невирапина, определяемого в моче, составляли конъюгаты глюкуронида и гидроксилированных метаболитов. Таким образом, метаболизм посредством цитохрома Р450, конъюгация с глюкуронидом и выведение с мочой являются первичным путем биотрансформации и выведения невирапина у человека. Лишь небольшая фракция (<5 %) 14С-невирапина в моче (соответствует <3 % дозы) выводилась в неизменном состоянии.

Было показано, что невирапин является индуктором изоферментов цитохрома Р450. Фармакокинетика аутоиндукции невирапина при его пероральном приеме в виде однократной дозы с последующим двух-четырех недельным приемом дозы 200-400 мг/день характеризуется увеличением его клиренса примерно в 1,5 – 2 раза. Аутоиндукция также приводит к соответствующему снижению в терминальной фазе периода полураспада невирапина в плазме от 45 часов (однократный прием) до, примерно, 25-30 часов после многократного приема препарата в дозах 200-400 мг/день.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени.

Ограниченные данные, полученные у пациентов с циррозом, указывают на возможность накопления зидовудина у пациентов с нарушением функции вследствие снижения глюкуронирования. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может потребоваться коррекция дозы зидовудина.

105097

Невирапин противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Основываясь на данных фармакокинетических исследований следует с осторожностью назначать невирапин пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Пациенты с нарушениями функции почек.

В исследованиях с участием пациентов с нарушением функции почек было показано, что при нарушении функции почек нарушается выведение ламивудина вследствие сниженного почечного клиренса. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин необходимо снижение дозы препарата. Было также продемонстрировано увеличение концентрации зидовудина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Почечная недостаточность (легкой клиренс креатинина 50 - 80 мл/мин, средней - клиренс креатинина 30-50 мл/мин или тяжелой степени тяжести - клиренс креатинина менее 30 мл/мин) не приводила к значительному изменению фармакокинетики невирапина. Однако у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, AUC невирапина снижалась на 43,5 % через неделю его приема. Также имело место накопление гидроксиметаболитов невирапина в плазме.

Вспомогательная терапия невирапином с применением после каждого сеанса диализа дополнительной дозы, составляющей 200 мг, могла бы компенсировать влияние диализа на клиренс препарата.

Беременность. Беременность не влияет на фармакокинетику зидовудина и ламивудина. Ламивудин обнаруживается в сыворотке крови новорожденных в тех же концентрациях, что и в сыворотке крови матери и пуповинной крови, что согласуется с представлением о пассивном переносе ламивудина через гематоплацентарный барьер. Результаты измерения концентрации зидовудина в плазме крови были сходны с результатами, полученными для ламивудина.

Пол, возраст. По ламивудину и зидовудину данных нет. У женщин клиренс невирапина был на 13,8 % меньше, чем у мужчин. Это различие не является клинически значимым. Масса тела и индекс массы тела (ИМТ) не влияют на клиренс невирапина.

Считается, что фармакокинетика невирапина у ВИЧ-1 инфицированных взрослых не меняется с возрастом (в диапазоне 19-68 лет). Специальные исследования применения невирапина пациентам старше 65 лет не проводились.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков старше 16 лет с массой тела не менее 50 кг в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

105097

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

- Повышенная чувствительность к зидовудину, ламивудину, невирапину или какому-либо другому компоненту препарата;
- Тяжелая степень нейтропении (число нейтрофилов менее 0,75х109/л) или анемии (гемоглобин менее 7,5 г/дл, или 4,65 ммоль/л);
- Нарушение функции почек при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин (для данной лекарственной формы);
- Препарат не следует повторно назначать пациентам, у которых ранее, в ходе терапии невирапином потребовалась его отмена вследствие выраженной сыпи, реакции гиперчувствительности или развития выраженного гепатита, вызванного приемом препарата;
- Тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) или случаи исходного увеличения активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ), более чем в 5 раз превышающих верхнюю границу нормы, до тех пор, пока активность АСТ/АЛТ не снизится устойчиво до уровня менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы. Невирапин не следует повторно назначать пациентам, у которых ранее отмечалось повышение активности АСТ или уровня АЛТ до уровня, более чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы, или пациентам, у которых после повторного применения невирапина отмечалось возобновление функции печени;
- Во время приема препарата не должны применяться растительные препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), вследствие риска снижения концентрации невирапина в плазме и уменьшения его клинического эффекта;
- Не рекомендуется применять препарат с эфавирензом, рифампицином, кетоконазолом, делавирдином, этравирином, рилпивирином, элвитегравиром (совместно с кобицистатом), боцепривиром, а также с фосампренавиром,

105097

саквинавиром, атазанавиром (в случае, когда они не применяются совместно с низкой дозой ритонавира);

- Детский возраст до 16 лет или вес менее 50 кг, или площадь поверхности тела менее 1,25 квадратного метра.

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 легкой 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.

Одновременная терапия с телапревиром, рифабутином, варфарином, метадоном, лопиновиром/ритонавиром, кларитромицином, флуконазолом, интраконазолом, этинилэстрадиолом, индинавиром.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

У женщин, принимающих невирапин, не следует применять пероральные противозачаточные средства и другие гормональные методы в качестве единственного метода контрацепции, так как невирапин может снижать их концентрацию в плазме. По этой причине рекомендуется применение барьерных методов контрацепции. Кроме того, в случае применения гормональной терапии в постменопаузальный период во время лечения невирапином необходим контроль терапевтического эффекта гормональной терапии.

Установлена безопасность и эффективность невирапина, используемого в целях предотвращения трансмиссии ВИЧ-1 от матери к ребенку, при применении одной таблетки 200 мг однократно матерью во время родов.

Данные, полученные у беременных женщин во время I, II, III-го триместров (в соответствии с данными US Antiretroviral Pregnancy Registry), указывают на отсутствие нарушений развития плода или токсичности в отношении эмбриона/плода. Специальных и хорошо контролируемых исследований лечения у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин до сих пор не проводилось. Невирапин должен применяться во время беременности только в тех случаях, когда возможная польза превосходит потенциальный риск для плода.

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

105097

Применение при беременности:

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

Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, как следствие, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции новорожденному следует учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт применения у беременных женщин. В данном случае применение зидовудина у беременных женщин с последующей терапией новорожденных младенцев показало снижение уровня передачи ВИЧ от матери плоду.

Большое количество данных о применении зидовудинаили ламивудина у беременных женщин не свидетельствует о развитии врожденной патологии у плода (для каждого из препаратов – более 3000 исходов после воздействия при применении во время первого триместра, из них более 2000 исходов после воздействия при одновременном применении обоих препаратов). На основе вышеизложенных данных можно сделать вывод о том, что при применении препарата Зидолам-Н у человека риск врожденных патологий маловероятен.

Зидовудин и ламивудин могут ингибировать репликацию клеточной ДНК. В исследовании на животных было показано, что зидовудин является трансплацентарным канцерогеном. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Для ВИЧ-инфицированных женщин с коинфекцией вирусом гепатита, которые проходят лечение ламивудин-содержащим лекарственным препаратом, в случае наступления беременности следует учитывать возможность рецидива гепатита после прекращения терапии ламивудином.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызвать повреждения митохондрий различной степени. Были зарегистрированы сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в послеродовом периоде.

В исследованиях показано, что во время родов у ВИЧ-1-инфицированных женщин период полувыведения Невирапина после однократного приема внутрь в дозе 200 мг, удлиняется (до 60-70 часов), а клиренс в значительной степени варьирует (2,1±1,5 л/ч) в зависимости от степени физиологического стресса во время родов.

Невирапин быстро проникает через плацентарный барьер. Концентрация Невирапина в крови пупочного канатика после приема матерью дозы препарата, составлявшей 200 мг,

превышала 100 нг/мл, а соотношение концентраций в крови пупочного канатика и в крови матери составляло 0,84±0,19.

Период грудного вскармливания:

Зидовудин и ламивудин выделяются в грудное молоко в концентрациях, аналогичных концентрациям, обнаруженным в сыворотке крови.

На основании результатов исследований более 200 пар «мать/ребенок», получавших терапию по поводу ВИЧ-инфекции, концентрация ламивудина в сыворотке крови младенцев, находящихся на грудном вскармливании у матерей, получавших терапию ВИЧ-инфекции, очень низка (< 4 % от концентрации в сыворотке крови матери) и постепенно уменьшается до неопределяемого уровня при достижении грудными младенцами 24-недельного возраста. Данные по безопасности применения ламивудина у детей младше трех месяцев отсутствуют.

После однократного приема зидовудина в дозе 200 мг у ВИЧ-инфицированных женщин средняя концентрация зидовудина в материнском молоке была сходна с таковой в сыворотке крови.

Невирапин свободно проникает через плаценту и обнаруживается в грудном молоке.

ВИЧ-инфицированным женщинам ни при каких обстоятельствах не рекомендуется проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-ребенку.

Фертильность:

В исследованиях по репродуктивной токсикологии невирапина на животных, наблюдалось снижение фертильности у крыс.

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

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.

Снижение 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 возобновлять прием Зидолама-Н. Также следует иметь в виду, что максимальная суточная доза ламивудина для пациентов с почечной недостаточностью (**КК от 50 до 30 мл/мин**) составляет 150 мг.

**если во время 14-дневного начального периода у пациента отмечается сыпь, то повышение дозы следует проводить 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 приема очередной дозы следует как можно скорее принять таблетку, не дожидаясь времени следующего приема. Дозу при этом не удваивать!

105097

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.

Критическим периодом, в течение которого требуется тщательный контроль, являются первые 18 недель лечения.

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, рвота, диарея, абдоминальные боли и миалгия, утомляемость, лихорадка. Из серьезных побочных реакций так же часто развиваются анемия, нейтропения, лейкопения, реакции гиперчувствительности и гепатотоксические реакции.

По данным пострегистрационного наблюдения наиболее серьезными нежелательными реакциями были синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, тяжелый гепатит/печеночная недостаточность и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, как лихорадка, артралгия, миалгия и лимфаденопатия, а также вовлечение внутренних органов, а именно развитие гепатита, панкреатита, эозинофилии, гранулоцитопении и нарушение функции почек.

Первые 18 недель терапии являются критическими и требуют тщательного наблюдения.

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, снижение умственной активности, судороги, тревожность, депрессия, сонливость

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 дыхательной системы:		часто – кашель, назальные симптомы	нечасто – одышка; редко – кашель
Со стороны пищеваритель-ной системы:	часто – тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея, гепатит, в том числе серьезная или угрожающая жизни гепатотоксичность, повышение активности «печеночных» ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТ (γ-глутамилтрансфераза), печеночная недостаточность (в том числе тяжелая, жизнеугрожающая,	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

	(1,9%)); нечасто – желтуха; редко – фульминантная (молниеносная) печеночная недостаточность, в том числе с летальным исходом		ощущений, диспепсия, панкреатит, поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом
Со стороны обмена веществ и питания:	нечасто – гипофосфатемия	часто – гиперлактатемия, редко - лактоацидоз	часто – гиперлактатемия, редко – лактоацидоз при отсутствии гипоксемии, анорексия
Со стороны мочевыдели-тельной системы:			редко – учащенное мочеиспускание
Со стороны репродуктивной системы:			редко – гинекомастия
Со стороны кожных покровов:	очень часто – сыпь (12,5%), нечасто – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (возможен летальный исход), ангионевротический отек, крапивница	часто – сыпь, выпадение волос	нечасто – зуд, сыпь; редко – пигментация кожи и ногтей, повышенное потоотделение
Со стороны опорно-двигательного аппарата:	нечасто – артралгия, миалгия; редко – рабдомиолиз (у пациентов, у которых	часто – артралгия, поражения мышц; редко – рабдомиолиз	часто – миалгия; нечасто – миопатия

105097

	при приеме невирапина наблюдались реакции со стороны кожи и печени).		
Со стороны иммунной системы:	часто – гиперчувствительность (включая анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивницу), нечасто – анафилактическая реакция, редко – эозинофилия и системные проявления.		
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	редко – ангионевротический отек	редко – крапивница

105097

	отек, крапивница; редко – лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)		
Прочие:	часто – лихорадка, утомляемость; частота не известна – синдром реактивации иммунитета, перераспределение жировой ткани	часто – утомляемость, недомогание, лихорадка	часто – недомогание; нечасто – лихорадка, генерализованные боли, астения; редко – озноб, боль в грудной клетке, гриппоподобный синдром

Описание отдельных нежелательных реакций

По данным клинического исследования 1100.1090, из которых было получено большинство нежелательных реакций (n=28), у пациентов, получающих плацебо, гранулоцитопения развивалась чаще (3,3%), чем у пациентов, получающих Невирапин (2,5%).

Анафилактические реакции наблюдались в пострегистрационном периоде, но не были зафиксированы в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Частота их развития была определена статистическим подсчетом, на основании общего количества пациентов, принявших участие в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (n=2718).

Повышение артериального давления и снижение уровня фосфора в крови наблюдалось во время клинических исследований при сопутствующем применении тенофовира или эмтрицитабина.

Показатели метаболизма:

Сообщалось о повышении веса, уровня липидов и глюкозы крови во время антиретровирусной терапии.

В случае применения Невирапина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами сообщалось о развитии таких нежелательных реакций как панкреатит, периферическая нейропатия и тромбоцитопения. Эти явления часто ассоциируются с другими антиретровирусными препаратами. Их возникновения можно ожидать при

105097

использовании Невирапина в комбинации с другими препаратами; вероятность связи этих реакций с применением Невирапина невелика.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент назначения комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) могут возникнуть воспалительные реакции на не вызывающие симптомов или резидуальные условно-патогенные микроорганизмы. Также сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса), которые появлялись на фоне иммунной реактивации; однако описываемое время до их начала очень вариабельно, и эти явления могут появиться через много месяцев после начала терапии.

Кожа и подкожно-жировая клетчатка:

Наиболее частым клиническим признаком токсичности Невирапина является сыпь. Сыпь обычно слабо или умеренно выражена, характеризуется макулопапулезными эритематозными элементами, сопровождающимися или не сопровождающимися зудом, локализуется на туловище, лице и конечностях. Сообщалось об аллергических реакциях (включая анафилаксию, ангионевротический отек и крапивницу). Сыпь возникает изолированно или в рамках лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями, характеризующейся общими симптомами (такими, как лихорадка, артралгии, миалгии и лимфаденопатия) и признаками поражения внутренних органов (такими, как гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и дисфункция почек).

У пациентов, получающих Невирапин, могут развиться такие тяжелые и жизнеугрожающие реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Сообщалось также и о смертельных исходах синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза и лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями. Наибольший риск развития тяжелых дерматологических реакций существует в первые 6 недель терапии Невирапином, некоторые из них требуют госпитализации. Сообщалось об одном пациенте, которому потребовалось хирургическое вмешательство.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Наиболее частыми нежелательными реакциями были нарушения биохимических показателей функции печени, включая повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), общего билирубина и щелочной фосфатазы. Наиболее часто встречалось бессимптомное повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Сообщалось об отдельных случаях развития желтухи и случаях развития тяжелой и жизнеугрожающей гепатотоксичности, включая фульминантный гепатит с летальным исходом. Наилучшим

105097

предиктором тяжелых осложнений со стороны печени является повышение концентрации биохимических показателей функции печени. Рекомендуется строгий контроль показателей функции печени через короткие интервалы времени, в зависимости от клинического состояния пациентов, особенно в течение первых 18 недель.

Применение в педиатрии:

Данные по безопасности Невирапина у детей получены в клинических исследованиях с участием 361 пациента, большинство из которых получали Невирапин в комбинации с Зидовудином (ZDV) или диданозином (ddl), или ZDV+ddl. Наиболее часто сообщавшиеся нежелательные явления, связанные с Невирапином, были сходны с нежелательными явлениями, наблюдавшимися у взрослых, за исключением гранулоцитопении, которая чаще отмечалась у детей. В открытом клиническом исследовании (ACTG 180) частота развития гранулоцитопении, оцененной как связанная с исследуемым препаратом, составила 13,5 %. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании ACTG 245 частота развития гранулоцитопении составила 1,6 %. Сообщалось об отдельных случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома, переходного между синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом.

Оценивая переносимость Зидолама-Н, следует учитывать, что кожные высыпания, головокружения, 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, отеки, 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 и зидовудина

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.

Зидовудин в основном метаболизируется ферментами уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ); совместное применение индукторов или ингибиторов ферментов УДФ-ГТ может повлиять на экспозицию зидовудина. Ламивудин выводится из организма почками. Активная почечная секреция ламивудина в мочу происходит через систему транспорта органических катионов (ОСТ). Одновременное применение ламивудина с ингибиторами ОСТ или нефротоксическими препаратами может увеличить экспозицию ламивудина.

Зидовудин и ламивудин существенно не метаболизируются ферментами цитохрома Р450 (например, CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6), также они не ингибируют и не индуцируют данную ферментную систему. Таким образом, взаимодействие зидовудина и ламивудина с ингибиторами протеазы, нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и другими антиретровирусными лекарственными препаратами, которые метаболизируются основными ферментами Р450, маловероятно.

Исследования лекарственных взаимодействий были проведены только с участием взрослых пациентов. Представленный ниже перечень взаимодействий не следует считать исчерпывающим, однако в нем отражены классы лекарственных препаратов, при применении которых необходимо соблюдать осторожность.

Лекарственные препараты по областям применения	**Взаимодействие Среднее геометрическое измерение (%) (возможный механизм)**	**Рекомендации относительно совместного применения**
Антиретровирусные лекарственные препараты		
Диданозин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Не требуется коррекция дозы.
Диданозин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
Ставудин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	

105097

Ставудин + зидовудин	*In vitro* антагонизм активности против ВИЧ между ставудином и зидовудином может привести к уменьшению эффективности обоих препаратов.	Совместное применение не рекомендуется.
Противоинфекционные препараты		
Атовахон +ламивудин	Взаимодействие не изучено	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна.
Атовахон + зидовудин (750 мг два раза в сутки во время еды + 200 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 33 % Атовахон: AUC ↔	
Кларитромицин+ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Интервал между приемом препарата Зидолам-Н и кларитромицина должен составлять не менее 2 ч.
Кларитромицин+зидовудин (500 мг два раза в сутки + 100 мг каждые 4 часа)	Зидовудин: AUC ↓ 12 %	
Триметоприм + Сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + ламивудин (160 мг + 800 мг один раз в сутки в течение 5 суток + 300 мг однократно)	Ламивудин: AUC ↑ 40 % Атовахон: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (ингибирование системы транспорта органических катионов)	За исключением пациентов с нарушением функции почек, коррекция дозы препарата Зтдолам-Н не требуется. В случае, если одновременное применение ко-тримоксазола является оправданным, пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Совместное применение с высокими дозами
Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримаоксазол) + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	

105097

		триметоприма + сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii (P. carinii),* и токсоплазмоза, не изучено, и его следует избегать.
Противогрибковые препараты		
Флуконазол + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина.
Флуконазол + зидовудин (400 мг один раз в сутки + 200 мг три раза в сутки	Зидовудин: AUC ↑ 74 % (ингибирование УДФ-ГТ)	
Антимикобактериальные препараты		
Рифампицин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
Рифампицин + зидовудин (600 мг один раз в сутки + 200 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↓ 48 % (индуцирование УДФ-ГТ)	
Противосудорожные препараты		
Фенобарбинал + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
Фенобарбитал + зидовудин	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное снижение концентрации зидовудина в плазме крови посредством индуцирования УДФ-ГТ	
Фенитоин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Необходимо контролировать
Фенитоин + зидовудин	Фенитоин: AUC ↑↓	

105097

		концентрацию фенитоина.
Вальпроевая кислота + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина.
Вальпроевая кислота + зидовудин (250 мг или 500 мг три раза в сутки + 100 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 80 % (ингибирование УДФ-ГТ)	
Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов		
Ранитидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин частично выводится путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов.	Не требуется коррекция дозы.
Ранитидин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
Циметидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Циметидин частично выводится путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов.	Не требуется коррекция дозы.
Циметидин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
Цитотоксические препараты		
Кладрибин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. *In vitro* ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина,	Таким образом, совместное применение ламивудина и

105097

	что ведет к возможному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинации в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие между ламивудином и кладрибином.	кладрибина не рекомендуется.
Опиоидные препараты		
Метадон + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина. В большинстве случаев необходимость в коррекции дозы метадона маловероятна, но иногда может потребоваться повторное титрование дозы.
Метадон + зидовудин	Зидовудин: AUC ↑ 43 % Метадон: AUC ↔	
Урикозурические препараты		
Пробенецид + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки
Пробенецид + зидовудин (500 мг четыре раза в сутки +2 мг/кг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 106 % (ингибирование УДФ-ГТ)	

105097

		токсичности зидовудина.

Сокращения: ↑ = увеличение показателя; ↓ = уменьшение показателя; ↔ = отсутствие существенных изменений; AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени.

Эмтрицитабин

Ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина при одновременном применении этих лекарственных препаратов. Кроме того, механизм вирусной резистентности к ламивудину и эмтрицитабину опосредован мутацией одного и того же вирусного гена обратной транскриптазы (M184V), поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов при комбинированной терапии может быть ограничена. Применение ламивудина в сочетании с эмтрицитабином или комбинациями фиксированных доз, содержащими эмтрицитабин, не рекомендуется.

Ламивудин. Одновременное применение зидовудина и ламивудина приводит к увеличению экспозиции зидовудина на 13 % и увеличению его максимальной концентрации в плазме крови на 28 %. Однако при этом общая экспозиция зидовудина (AUC) значительно не изменяется. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

Другие препараты

Были зарегистрированы случаи обострения анемии, связанные с применением рибавирина, когда зидовудин являлся частью схемы лечения ВИЧ-инфекции, однако точный механизм в настоящее время неизвестен. Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется в связи с повышенным риском развития анемии. В случае применения схемы, комбинированной АРТ, содержащей зидовудин, следует рассмотреть возможность замены зидовудина. Это особенно важно для пациентов с наличием в анамнезе анемии, вызванной применением зидовудина. Сопутствующее лечение, в особенности интенсивная терапия, потенциально нефротоксическими или миелосупрессивными лекарственными препаратами (такими как: пентамидин для системного применения, дапсон, приметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин) также может увеличить риск развития нежелательных реакций на зидовудин. В случае необходимости сопутствующего применения зидовудина+ламивудина и любого из перечисленных лекарственных препаратов требуется особенно тщательный контроль за функцией почек и гематологическими показателями. При необходимости следует уменьшить дозу одного или нескольких лекарственных препаратов. Ограниченные данные, полученные в ходе клинических исследований, не указывают на значительное повышение риска развития нежелательных реакций на

105097

зидовудин при одновременном применении с ко-тримоксазолом, пентамидином в форме аэрозоля, приметамином и ацикловиром в профилактических дозах.

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

Дапсон, *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.

Клинически значимого взаимодействия между зидовудином и ламивудином не отмечается.

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 транобекс, атовахон,* модифицируют интенсивность биотрансформации зидовудина, что, в свою очередь, увеличивает вероятность и частоту развития нежелательных явлений. Например, сочетание с *парацетамолом* увеличивает частоту развития нейтропении.

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

Лучевая терапия усиливает миелосупрессивное действие зидовудина.

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

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.

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

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

105097

особенностях взаимодействия фенобарбитала с зидовудином, как и с ламивудином, для разработки рекомендаций коррекции режима дозирования недостаточно.

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 является индуктором изоферментов цитохрома Р450 печени (CYP3A, CYP2B6) и может приводить к снижению концентраций в плазме других одновременно применяющихся лекарственных препаратов, которые интенсивно метаболизируются изоферментами CYP3A или CYP2B. Поэтому, если у пациента, которому ранее был подобран режим дозирования какого-либо препарата, метаболизирующегося с помощью изофермента CYP3A или CYP2B, начинается лечение невирапином, может возникнуть необходимость в коррекции дозы этого препарата. Максимальная индукция наблюдается в течение 2-4 недель после начала терапии.

При одновременном назначении с Невирапином, концентрации в плазме лекарственных препаратов, которые метаболизируются также посредством Р450, могут снижаться.

Прием пищи, антацидов или лекарственных средств, в составе которых имеется щелочной буфер, не влияют на абсорбцию Невирапина.

Данные о взаимодействии представлены в виде геометрического среднего значения с 90% доверительным интервалом, независимо от времени получения этих данных. НО = не определялось, ↑ = повышенный, ↓ = сниженный, ↔ = нет воздействия.

Лекарственные средства	Взаимодействие	Рекомендации по назначению
Противоинфекционные		
Антиретровирусные		
НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)		
Диданозин 100-150 мг 2р/день	Диданозин AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) C_{min} диданозина не определима (НО) C_{max} диданозина ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Невирапин и диданозин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы
Эмтрицитабин	Эмтрицитабин не является ингибитором фермента CYP450 у человека	Невирапин и эмтрицитабин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.

105097

Абакавир	Абакавир не угнетает изоформы цитохрома P450 в микросомах печени человека.	Невирапин и абакавир могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Ламивудин 150 мг 2р/день	изменений кажущегося клиренса и объема распределения ламивудина не происходит.	Невирапин и ламивудин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Ставудин 30/40 мг 2р/день	Ставудин AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Ставудин C_{min} НО Ставудин C_{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Невирапин: в сравнении с ретроспективными данными контроля уровни остаются неизменными.	Невирапин и ставудин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Тенофовир 300 мг ежедневно	При одновременном назначении с невирапином уровни тенофовира в плазме остаются неизменными.	Тенофовир и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы.
Зидовудин 100-200 мг 3р/день	Зидовудин AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Зидовудин C_{min} НО Зидовудин C_{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Невирапин: зидовудин не оказывает влияния на его фармакокинетику	Зидовудин и невирапин могут быть назначены одновременно без коррекции дозы. На фоне приема зидовудина часто развивается гранулоцитопения, поэтому у таких пациентов следует проводить тщательный контроль гематологических показателей.
ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)		
Эфавиренз 600 мг ежедневно	Эфавиренз AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Эфавиренз C_{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Эфавиренз C_{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Одновременное назначение эфавиренза и невирапина не рекомендуется в связи с усилением токсических эффектов и отсутствием улучшения эффективности по сравнению с назначением только ННИОТ.
Делавирдин	Взаимодействие не изучалось	Одновременное назначение невирапина и ННИОТ не рекомендуется
Этравирин	Одновременный прием этравирина и невирапина может вызывать значительное снижение в плазме концентраций этравирина и потерю его терапевтического эффекта	Одновременное назначение невирапина и ННИОТ не рекомендуется.
Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременное назначение невирапина и ННИОТ не рекомендуется.
ИП (ингибиторы протеаз)		

Атазанавир/ритонавир 300/100 мг ежедневно 400/100 мг ежедневно	Атазанавир/р 300/100мг: Атазанавир/р AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Атазанавир/р C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Атазанавир/р C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) Атазанавир/р 400/100 мг: Атазанавир/р AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Атазанавир/р C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Атазанавир/р C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (в сравнении с 300/100 мг без невирапина) Невирапин AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Невирапин C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Невирапин C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Одновременное назначение атазанавира/ритонавира и невирапина не рекомендуется.
Дарунавир/ ритонавир 400/100 мг 2р/день	Дарунавир AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Дарунавир C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Дарунавир C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Невирапин AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Невирапин C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Невирапин C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Дарунавир и Невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Фосампренавир 1,400мг 2р/день	Ампренавир AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Ампренавир C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Ампренавир C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Невирапин AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Невирапин C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Невирапин C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Одновременное назначение фосампренавира и невирапина не рекомендуется, если фосампренавир назначается без ритонавира
Фосампренавир/ритона-вир 700/100 мг 2р/день	Ампренавир AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Ампренавир C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Ампренавир C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Невирапин AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Невирапин C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Невирапин C_{max} ↑ 0,81 (1,03-1,24)	Фосапренавир/ритонавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Лопинавир / ритонавир (капсулы) 400/100 мг 2р/день	Взрослые: Лопинавир AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Лопинавир C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Лопинавир C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	При одновременном назначении с невирапином рекомендуется увеличение дозы лопинавира/рито-навира до 533/133 мг (4 капсулы) или 500/125 мг (5 таблеток по 100/25 мг каждая) два раза в день во время еды. При одновременном назначении с лопинавиром коррекции дозы невирапина не требуется.
Лопинавир/ ритонавир (раствор для	Дети: Лопинавир AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09)	При одновременном применении с невирапином у детей следует решить

105097

перорального приема) 300/75мг/м^2 2р/день	Лопинавир C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Лопинавир C_{max} ↓ 0 ,86 (0,64-1,16)	вопрос об увеличении дозы лопинавира/ритонавира до 300/75 мг/м^2 два раза в день, особенно если есть подозрения на снижение чувствительности к лопинавиру/ритонавиру.
Ритонавир 600 мг 2р/день	Ритонавир AUC↔ 0,92 (0,79-1,07) Ритонавир C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ритонавир C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Невирапин: одновременное назначение ритонавира не ведет к каким-либо клинически значимым изменениям уровней невирапина в плазме.	Ритонавир и невирапин можно назначать одновременно без коррекции дозы.
Саквинавир/ритонавир	Имеющиеся ограниченные данные о применении мягких гелевых капсул саквинавира, усиленных ритонавиром, не свидетельствуют о каком-либо клинически значимом взаимодействии саквинавира, усиленного ритонавиром, и невирапина	Саквинавир/ритонавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Типранавир/ритонавир 500/200 мг 2 раза в день	Никаких специальных исследований лекарственного взаимодействия не проводилось. Ограниченные данные, полученные в исследовании фазы IIa у пациентов, инфицированных ВИЧ, показали клинически не значимое 20% снижение C_{min} типранавира	Тимпранавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Ингибиторы слияния/проникновения		
Энфувиртид	В связи с особенностями пути метаболизма никаких клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между энфувиртидом и невирапином не ожидается.	Энфувиртид и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Маравирок 300 мг ежедневно	Маравирок AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Маравирок C_{min} НО Маравирок C_{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) по сравнению с ранее известными данными контроля. Концентрации	Маравирок и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.

105097

	невирапина не измерялись, никакого воздействия не ожидается.	
Ингибиторы интегразы		
Элвитегравир/кобицистат	Взаимодействие не изучалось. Кобицистат, ингибитор цитохрома Р450 3А, выраженно угнетает печеночные ферменты, а также другие пути метаболизма. Поэтому при одновременном назначении вероятно изменение уровней в плазме кобицистата и невирапина.	Одновременное назначение невирапина и комбинации элвитегравира и кобицистата не рекомендуется.
Ралтегравир 400 мг 2р/день	Нет доступных клинических данных. В связи с особенностями путей метаболизма ралтегравира никаких взаимодействий не ожидается.	Ралтегравир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Антибиотики		
Кларитромицин 500 мг 2р/день	Кларитромицин AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Кларитромицин C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Кларитромицин C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Метаболит кларитромицина 14-OH AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Метаболит кларитромицина 14-OH C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Метаболит кларитромицина 14-OH C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Невирапин AUC ↑ 1,26 Невирапин C_{min} ↑ 1,28 Невирапин C_{max} ↑ 1,24 По сравнению с имеющимися данными исторического контроля.	Концентрации кларитромицина значительно снижались, концентрации метаболита 14-OH значительно повышались. Поскольку действие активного метаболита кларитромицина на *Mycobacterium aviumintracellulare complex* было снижено, общая активность в отношении патогенов может изменяться. Следует рассмотреть применение альтернативных препаратов, таких как азитромицин. Рекомендуется проводить тщательный контроль изменений со стороны печени.
Рифабутин 150 или 300 мг ежедневно	Рифабутин AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Рифабутин C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Рифабутин C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Метаболит 25-О-дезацетилрифабутин AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Метаболит 25-О-дезацетилрифабутин C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74)	Никакого значимого влияния на фармакокинетические параметры не наблюдалось. Рифабутин и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы. Однако в связи с высокой межиндивидуальной вариабельностью, у некоторых пациентов может иметь место усиление

105097

	Метаболит 25-О-дезацетилрифабутин C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Сообщалось о клинически незначимом увеличении кажущегося клиренса невирапина (на 9%) по сравнению с известными ранее данными.	действия рифабутина, что может привести к повышению риска развития токсических эффектов рифабутина. Поэтому при одновременном назначении следует проявлять осторожность.
Рифампицин	Рифампицин AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Рифампицин C_{min} НО Рифампицин C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22) Невирапин AUC ↓ 0,42 Невирапин C_{min} ↓ 0,32 Невирапин C_{max} ↓ 0,50 По сравнению с известными ранее данными контроля.	Одновременное назначение рифампицина и невирапина не рекомендуется. Для лечения пациентов с туберкулезной инфекцией следует рассмотреть применение рифабутина вместо рифампицина.
Противогрибковые препараты		
Флуконазол 200 мг ежедневно	Флуконазол AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Флуконазол C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Флуконазол C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Невирапин: воздействие: ↑100% по сравнению с ранее известными данными, когда назначался только один невирапин.	Риск усиления действия невирапина. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.
Итраконазол 200 мг ежедневно	Итраконазол AUC ↓ 0,39 Итраконазол C_{min} ↓ 0,13 Итраконазол C_{max} ↓ 0,62 Невирапин: существенного отличия от параметров фармакокинетики невирапина не было.	При одновременном назначении этих двух препаратов следует рассматривать возможность увеличения дозы итраконазола.
Кетоконазол 400 мг ежеденевно	Кетоконазол AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Кетоконазол C_{min} НО Кетоконазол C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Невирапин: уровни в плазме: ↑ 1,15-1,28 по сравнению с известными ранее данными контроля.	Одновременное назначение кетоконазола и невирапина не рекомендуется.
Противовирусные препараты для лечения хронических гепатитов В и С		
Адефовир	Результаты *in vitro* исследований показали слабый антагонизм невирапина и адефовира. Это не было подтверждено клиническими исследованиями, и снижения	Адефовир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.

105097

	эффективности не ожидается. Адефовир не влияет на обычные изоформы фермента CYP, которые, как известно, участвуют в метаболизме лекарств у человека, и выводится почками. Клинически значимого лекарственного взаимодействия не ожидается.	
Боцепревир	Боцепревир частично метаболизируется ферментом CYP3A4/5. Одновременное назначение с препаратами, которые активируют или угнетают CYP3A4/5 может увеличивать или уменьшать воздействие. Остаточные концентрации в плазме боцепревира снижались при введении ННИОТ с аналогичным путем метаболизма, как у невирапина. Клинический исход такого снижения остаточной концентрации боцепревира напрямую не изучался.	Одновременное назначение боцепревира и невирапина не рекомендуется.
Энтекавир	Энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома P450 (CYP450). В связи с особенностями пути метаболизма энтекавира никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Энтекавир и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Интерфероны (пегилированные интерфероны альфа 2a и альфа 2b)	Интерфероны не оказывают известных эффектов на CYP3A4 и 2B6. Никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Интерфероны и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Рибавирин	Рибаварин не угнетает цитохром P450. В исследованиях токсичности рибавирин не вызывал индукцию печеночных ферментов. Никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Рибавирин и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.

105097

Телапревир	Телапревир метаболизируется в печени ферментом CYP3A и является субстратом Р-гликопротеина. В данном метаболизме могут участвовать и другие ферменты. Одновременное назначение телапревира и лекарственных препаратов, которые индуцируют CYP3A и/или Р-гликопротеин может снижать концентрации в плазме телапревира. Никаких исследований взаимодействия телапревира и невирапина не проводилось, однако, исследования взаимодействия ННИОТ с аналогичным невирапину путем метаболизма показали снижение уровня обоих препаратов.	При одновременном назначении телапревира и невирапина следует проявлять осторожность и иметь в виду возможность коррекции дозы телапревира.
Телбивудин	Телбивудин не является субстратом, индуктором или ингибитором цитохрома Р450 (CYP450). В связи с особенностями пути метаболизма телбивудина никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий не ожидается.	Телбивудин и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Антациды		
Циметидин	Циметидин: никакого значимого влияния на параметры фармакокинетики циметидина не наблюдалось Невирапин C_{min} ↑ 1,07.	Циметидин и невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Антикоагулянты		
Варфарин	Взаимодействие между антикоагулянтом варфарином и невирапином является комплексным; при этом существует вероятность, как увеличения, так и снижения времени свертывания при их одновременном применении.	Требуется тщательный мониторинг уровней свертываемости.
Контрацептивные средства		
Депомедроксипрогесте-рона ацетат (ДМПА) 150 мг каждые 3 месяца	ДМПА AUC ↔ ДМПА C_{min} ↔ ДМПА C_{max} ↔	При одновременном назначении невирапин не влияет на подавление овуляции, вызываемое ДМПА. ДМПА и

105097

	Невирапин AUC ↑ 1,20 Невирапин C_{max} ↑ 1,20	невирапин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,035 мг	ЭЭ AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) ЭЭ C_{min} НО ЭЭ C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Оральные гормональные контрацептивы не должны использоваться как единственный метод контрацепции у женщин, принимающих невирапин. Безопасность и эффективность допустимых доз гормональных контрацептивов (оральных или других форм применения), помимо ДМПА, установлены не были.
Норэтиндрон (НЭТ) 1,0 мг в сутки	НЭТ AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) НЭТ C_{min} НО НЭТ C_{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
Анальгетики / опиоиды		
Метадон, индивидуальное дозирование	Метадон AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Метадон C_{min} НО Метадон C_{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Пациенты, принимающие метадон, перед терапией невирапином должны находиться под контролем для выявления симптомов отмены, а доза метадона должна корректироваться соответствующим образом.
Растительные препараты		
Зверобой обыкновенный	При одновременном применении растительного препарата зверобоя (*Hypericum perforatum*) уровни в сыворотке невирапина могут снижаться.	Нельзя одновременно назначать растительные препараты зверобоя и невирапин. Если пациент уже принимает эти препараты, следует проверить концентрацию невирапина и, если возможно, уровень вирусной нагрузки, и прекратить применение препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя. После их отмены концентрация невирапина может повышаться. Может потребоваться изменение дозы препарата Невирапин. После прекращения приема препаратов, содержащих экстракт травы зверобоя, индуцирующий эффект может сохраняться в течение, как минимум, 2 недель.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

105097

Не рекомендуется одновременное применение Зидолама-Н со следующими препаратами: залцитабином, кладрибином, рибавирином, доксорубицином, ставудином, рифампицином, эфавирензом, кетоконазолом, делавирдином, этравирином, рилпивирином, боцепривиром, саквинавиром, эмтрицитабином, атовахоном; комбинацией элвитегравир/кобицистат, атазанавиром (в случае, когда они не применяются совместно с низкой дозой ритонавира), фосампренавиром, не усиленным низкой дозой ритонавира, с растительными препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного *(Hypericum perforatum)*. Совместное применение с высокими дозами триметоприма + сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii (P. carinii)*, и токсоплазмоза, не изучено, и его следует избегать.

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.

Несмотря на то, что доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключать этот риск полностью нельзя. Пациенты должны соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными рекомендациями.

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

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

Оппортунистические инфекции

Применение препарата Зидолам-Н или любых других антиретровирусных препаратов не исключает возможность развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции.

105097

Гематологические нарушения

У пациентов, получающих лечение зидовудином, можно ожидать развитие анемии, нейтропении и лейкопении (обычно вторичной по отношению к нейтропении). Чаще всего данные явления развиваются при применении более высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сутки), у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции и у пациентов со сниженным костномозговым резервом до начала лечения. Поэтому у пациентов, принимающих препарат Зидолам-Н, необходимо тщательно контролировать гематологические показатели.

Данные гематологические нарушения обычно возникают не ранее чем через 4-6 недель после начала терапии. Для пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции с наличием симптомов рекомендуется проведение анализа крови, по крайней мере, каждые две недели в течение первых трех месяцев терапии и впоследствии не менее одного раза в месяц. У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции нежелательные реакции со стороны крови встречаются нечасто. В зависимости от общего состояния пациента анализ крови можно проводить реже, например, каждые 1-3 месяца.

При развитии тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом Зидолам-Н, а также у пациентов с уже существующим нарушением функции костного мозга, например, с концентрацией гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или числом нейтрофилов менее 1,0 х 10^9/л, может также потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку при применении препарата Зидолам-Н коррекция дозы невозможна, таким пациентам следует назначать зидовудин и ламивудин в виде отдельных препаратов.

Для получения более подробной информации следует обратиться к инструкциям по применению отдельных препаратов зидовудина и ламивудина.

***Гранулоцитопения**:* пациенты, получающие невирапин в комбинации с зидовудином, особенно в педиатрии, пациенты, получающие высокие дозы зидовудина и пациенты с низким резервом костного мозга, в частности, ВИЧ-инфицированные имеют повышенный риск развития гранулоцитопении. У таких пациентов следует периодически осуществлять мониторинг показателей крови.

Панкреатит

У пациентов, получавших лечение зидовудином и ламивудином, были зарегистрированы редкие случаи панкреатита, однако неясно, обусловлены ли эти случаи действием антиретровирусной терапии или являются следствием ВИЧ-инфекции. При появлении клинических признаков, симптомов или изменений лабораторных показателей, предполагающих возможность развития панкреатита, следует немедленно прекратить прием препарата Зидолам-Н.

105097

Лактоацидоз

При применении зидовудина были зарегистрированы случаи развития лактоацидоза, обычно с гепатомегалией и стеатозом печени. Ранние симптомы (симптоматическая гиперлактатемия) включают незначительные симптомы со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота и боли в животе), неспецифическое общее недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела, респираторные симптомы (учащенное и/или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (в том числе моторная слабость).

Лактоацидоз характеризуется высокой смертностью и может развиваться на фоне панкреатита, печеночной недостаточности или почечной недостаточности.

Лактоацидоз обычно развивается после нескольких месяцев лечения.

Лечение препаратом Зидолам-Н необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Зидолам-Н для лечения любого пациента (в особенности - женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя).

Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С, получающие лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять собой группу особого риска.

Пациенты группы особого риска должны находиться под тщательным наблюдением.

Липоатрофия

Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки. Частота возникновения и степень тяжести липоатрофии связаны с суммарной экспозицией препарата. Такая потеря жировой клетчатки, которая наиболее выражена в области лица, конечностей и ягодиц, может быть обратима только частично, и улучшение может наступить только через несколько месяцев после перехода на схему лечения, не содержащую зидовудин. Во время терапии зидовудином и другими препаратами, содержащими зидовудин, пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии по возможности следует перейти на альтернативный режим терапии.

Масса тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, повышение концентрации липидов и глюкозы крови. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с

проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Определение концентрации липидов и глюкозы крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии (АРТ) возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii).* Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

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

Заболевания печени

В случае, если ламивудин применяется одновременно для лечения ВИЧ-инфекции и инфекции вирусом гепатита В (HBV), дополнительная информация относительно использования ламивудина для лечения инфекции гепатита В доступна в инструкции по медицинскому применению для препаратов ламивудина в дозировке 100 мг.

Эффективность и безопасность препарата Зидолам-Н не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени.

Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению данных лекарственных препаратов.

При прекращении применения препарата Зидолам-Н у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В, рекомендуется проведение периодического контроля функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В в течение 4 месяцев, так как прекращение приема ламивудина может привести к обострению гепатита.

105097

У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активный хронический гепатит, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов.

Невирапин не должен применяться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью).

Все пациенты, а особенно с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести должны находиться под тщательным контролем для своевременного выявления токсических реакций, т.к. риск появления каких-либо реакций со стороны печени сохраняется и при прошествии первых 18 недель терапии, поэтому мониторинг следует продолжать с частыми интервалами. Пациенты с хроническим гепатитом В и С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, находятся в группе повышенного риска тяжелых и жизнеугрожающих нежелательных явлений со стороны гепатобилиарной системы. В случае одновременного применения противовирусных препаратов для лечения вирусного гепатита В и С, следует руководствоваться информацией инструкций по применению этих препаратов. У пациентов с изначально имеющимся нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени при комбинированной антиретровирусной терапии. Таким пациентам необходимо наблюдение в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае появлений ухудшения заболевания печени у таких больных.

Принадлежность к женскому полу и/или повышение количества CD4 клеток (>250/мм^3 у взрослых женщин и 400/мм^3 у взрослых мужчин) в начале терапии невирапином ассоциированы с более высоким риском нежелательных реакций со стороны печени, если в плазме пациента определяется РНК ВИЧ, т.е. концентрация ≥50 копий/мл в начале терапии невирапином.

Вследствие возможного развития тяжелых и жизнеугрожающих гепатотоксических реакций, терапию невирапином не следует начинать у взрослых женщин с количеством клеток CD4 более 250 в 1 мм^3 или взрослых мужчин с количеством клеток CD4 более 400 в 1 мм^3, у которых в плазме определяется РНК ВИЧ-1, если польза не превышает риск.

Реакции со стороны печени: необходимо проинформировать пациента о том, что реакции со стороны печени являются основным видом токсичности невирапина. Пациентам, у которых отмечаются признаки или симптомы гепатита, следует прекратить прием

105097

препарата и немедленно обратиться в медицинское учреждение для обследования, которое должно включать оценку показателей функции печени. При использовании многократных доз препарата невирапин с целью постконтактной профилактики лиц, которые не были инфицированы ВИЧ, сообщалось о тяжелых проявлениях гепатотоксичности, в т.ч. о развитии печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени.

Постконтактная профилактика лиц, которые не были инфицированы ВИЧ, не относится к числу одобренных показаний для применения препарата и поэтому категорически не рекомендуется.

Высокий риск нежелательных реакций со стороны печени во время проведения любой антиретровирусной терапии (в том числе и во время терапии, включающей невирапин) отмечается при исходном увеличении активности ферментов АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, и/или при наличии гепатита В и/или С.

Контроль состояния печени: бессимптомное повышение активности ферментов печени и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) описывается часто и не является безусловным противопоказанием для применения препарата невирапин.

Рекомендуется строгий контроль показателей функции печени через короткие интервалы времени, в зависимости от клинического состояния пациентов, особенно в течение первых 18 недель лечения. Клинический и лабораторный контроль должен продолжаться на протяжении всего периода лечения. Врачи и пациенты должны настороженно относиться к таким продромальным признакам или симптомам гепатита, как анорексия, тошнота, желтуха, билирубинемия, обесцвечивание кала, гепатомегалия или болезненность печени. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости обращения за медицинской консультацией в таких случаях.

В случае повышения активности ферментов АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы до начала или в процессе лечения, показатели функции печени должны контролироваться чаще во время регулярных обследований. Невирапин не должен назначаться пациентам, у которых исходная активность АСТ или АЛТ более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы (до тех пор пока она стабильно не снизится до уровня менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы).

Если активность ферментов АСТ или АЛТ повышается более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы в ходе лечения, препарат невирапин должен быть немедленно отменен. Если активность ферментов АСТ и АЛТ возвращается к исходным значениям и если у пациента не возникают какие-либо клинические признаки или симптомы гепатита или общие симптомы или другие явления, указывающие па нарушения функции

105097

внутренних органов, применение препарата невирапин может быть возобновлено (если существует клиническая необходимость). Решение об этом должно приниматься в каждом отдельном случае, исходя из клинической необходимости. Повторное назначение препарата невирапин должно осуществляться в условиях повышенной клинической и лабораторной настороженности, в начальной дозе 200 мг/день (в течение 14 дней), с последующим ее повышением до 400 мг/день. Если нарушения функции печени возобновляются, препарат невирапин должен быть окончательно отменен.

В случае развития гепатита, сопровождающегося такими клиническими проявлениями, как анорексия, тошнота, рвота, желтуха, и изменением лабораторных показателей (умеренные или значительные изменения показателей функции печени, без учета активности гамма-глутамилтрансферазы), невирапин должен отменяться окончательно. Невирапин не должен назначаться повторно тем пациентам, у которых потребовалась его отмена вследствие развития клинически выраженного гепатита, вызванного невирапином.

Сопутствующий вирусный гепатит С

Не рекомендуется одновременное применение зидовудина и рибавирина по причине повышенного риска развития анемии.

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны в различной степени влиять на митохондриальную функцию, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина; главным образом это относится к схемам лечения, включающим зидовудин. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции, как правило, были транзиторными. Зарегистрированы редкие неврологические расстройства с поздним началом (гипертония, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию,

105097

высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего наблюдались у пациентов на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боль и скованность в суставах или трудности при движении.

Рабдомиолиз

В редких случаях у пациентов с реакциями со стороны кожи и печени, связанными с использованием невирапина, наблюдался рабдомиолиз.

Реакции со стороны кожи

Невирапин должен отменяться у любого пациента в случае развития выраженной сыпи или сыпи, сопровождающейся общими симптомами (лихорадка, образование пузырей, изменения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, боли в суставах и мышцах, общее недомогание), при синдроме Стивенса-Джонсона или токсическом эпидермальном некролизе. Препарат невирапин должен быть отменен и не должен назначаться вновь у любого пациента в случае развития реакций гиперчувствительности, характеризующихся сыпью и общими симптомами поражения внутренних органов, такими как гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения и нарушение функции почек, а также в случае других изменений внутренних органов. Пациентов необходимо информировать, что основным проявлением токсичности препарата невирапин является сыпь. Должен использоваться вводный начальный период лечения, так как установлено, что это уменьшает частоту сыпи. В большинстве случаев сыпь, связанная с приемом препарата, возникает в первые шесть недель терапии, поэтому именно в течение этого периода необходимо тщательное наблюдение пациентов в отношении дерматологических реакций. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае развития какой-либо сыпи во время начального вводного периода лечения, дозу препарата не следует повышать до двух раз в день до тех пор, пока сыпь не исчезнет. Режим дозирования с применением 200 мг препарата один раз в день не должен продолжаться более 28 дней, к этому моменту времени следует разработать другой режим. В редких случаях у пациентов с реакциями со стороны кожи и печени, связанными с использованием невирапина, наблюдался рабдомиолиз.

Показано, что одновременное применение преднизолона (40 мг/день, в течение первых 14 дней приема невирапина) не уменьшает частоту возникновения сыпи, а, напротив, может увеличивать частоту дерматологических реакций в течение первых 6 недель терапии.

К числу факторов риска развития серьезных кожных реакций относится нарушение рекомендации о применении препарата в дозе 200 мг в день в течение вводного начального периода лечения. Риск развития более серьезных исходов дерматологических реакций

105097

возрастает в случае промедления с обращением за медицинской консультацией после начала симптомов. Риск развития сыпи у женщин выше, чем у мужчин, как в случае применения невирапина, так и в случае терапии, не содержащей невирапин.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 150 мг + 200 мг.

При производстве на Хетеро Лабс Лимитед, Индия

По 60 таблеток в банку полимерную, запечатанную алюминиевой фольгой, с навинчивающейся крышкой, имеющей приспособление, препятствующее открытию банки детьми. Свободное пространство в банках заполняют ватой медицинской гигроскопической. В банку вкладывают гранулированный силикагель, помещенный в бумажный пакетик.

1 банку вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

При фасовке и/или упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА

По 60 таблеток в банке из полиэтилена, укупоренной крышкой с контролем первого. Свободное пространство в банке при необходимости заполняют ватой медицинской гигроскопической.

1 банку вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

105097

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ/ФАСОВЩИК/УПАКОВЩИК:

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Юнит- III, 22-110, И.Д.А., Джидиметла, Хайдарабад, Телангана, Индия

ФАСОВЩИК/УПАКОВЩИК:

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

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

e-mail: mail@makizpharma.ru

Адрес места производства: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6, стр. 4, стр.6, стр.8.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

«Хетеро Корпорейт» 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санас Нагар, Хайдарабад-500 018

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

*При упаковке препарата компанией Хетеро Лабс Лимитед претензии потребителей направлять в адрес Представительства в России:

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6, стр.5.

Тел.: 8 (495)212-27-00

e-mail: InfoRussia@heterodrugs.com

Представитель Компании Ахмадуллина Н.С.

HETERO LABS LTD. Hyd-18.

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4 ФГБУ НЦЭСМП

105097