МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004381-190717
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗИЛАМ-ТЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ЗИЛАМ-ТЛ

Международное непатентованное наименование: зидовудин + ламивудин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой

Действующие вещества:

Зидовудин	300,0 мг
Ламивудин	150,0 мг
Вспомогательные вещества:	
Целлюлоза микрокристаллическая	468,0 мг
Кросповидон	50,0 мг
Гипромеллоза	12,0 мг
Кремния диоксид коллоидный	10,0 мг
Магния стеарат	10,0 мг
Пленочная оболочка:	
Опадрай II (белый)	40,0 мг

[поливиниловый спирт – 46,9 %, макрогол 4000 – 23,6 %, тальк – 17,4 %, титана диоксид – 12,1 %]

Описание

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ: J05AF30

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный противовирусный препарат; содержит зидовудин и ламивудин,

являющиеся мощными селективными нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Ламивудин является синергистом зидовудина в отношении угнетения репликации ВИЧ в культуре клеток. Оба вещества последовательно метаболизируются внутриклеточными киназами до 5'-трифосфата. Ламивудина трифосфат и зидовудина трифосфат являются субстратами для обратной транскриптазы ВИЧ и конкурентными ингибиторами этого фермента, однако противовирусная активность ламивудина и зидовудина обусловлена преимущественно включением их монофосфатной формы в цепь вирусной ДНК, в результате чего происходит разрыв цепи. Трифосфаты ламивудина и зидовудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам человеческих клеток. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин). Не было выявлено антагонистических эффектов *in vitro* при применении зидовудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, ламивудин и альфа-интерферон).

In vitro показана низкая цитотоксичность ламивудина в отношении лимфоцитов периферической крови, лимфоцитарных и моноцитарно-макрофагальных колоний и ряда клеток-предшественников красного костного мозга. Таким образом, *in vitro* ламивудин обладает широким терапевтическим индексом.

Фармакодинамические эффекты

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в кодоне M184V, расположенном близко к активному центру вирусной обратной транскриптазы ВИЧ. Эта мутация наблюдается как в условиях *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которым проводилась комбинированная антиретровирусная терапия (АРТ), включающая ламивудин. По данным исследований *in vitro*, при мутации в кодоне M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации. В исследованиях *in vitro* также установлено, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться восприимчивыми к его действию, если у этих изолятов одновременно разовьется резистентность к ламивудину, однако клиническое значение подобных изменений до настоящего времени окончательно не установлено.

Резистентность к аналогам тимидина (таким как зидовудин) хорошо описана и соотносится с последовательным накоплением вплоть до 6 специфических мутаций обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 41, 67, 70, 210, 215 и 219. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина посредством комбинации мутаций в кодонах 41 и 215 или накопления по крайней мере 4 или 6 мутаций. Эти мутации на фоне

применения аналогов тимидина сами по себе не являются причиной высокой перекрестной резистентности к другим нуклеозидам, что позволяет впоследствии применять другие одобренные НИОТ.

Различают два типа развития мутаций, ведущих к мультирезистентности: первый тип – мутации вирусной обратной транскриптазы в кодонах 62, 75, 77, 116 и 151, второй тип – T69S-мутации со вставкой 6 пар азотистых оснований в этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину и другим НИОТ. Любой из этих 2 типов мутаций, приводящих к развитию мультирезистентности, существенно ограничивает возможности лечения.

В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению ВИЧ-1-нагрузки и увеличению $CD4^+$-клеток. Клинические данные свидетельствуют о том, что применение комбинации ламивудина и зидовудина или комбинации ламивудина и режимов терапии, включающих зидовудин, приводит к существенному снижению риска прогрессирования заболевания и смертности.

Монотерапия ламивудином или зидовудином по отдельности приводила к возникновению изолятов ВИЧ со сниженной чувствительностью к этим препаратам *in vitro.* Клинические данные свидетельствуют о том, что у пациентов, ранее не получавших АРТ, комбинированная терапия ламивудином и зидовудином замедляет появление резистентных к зидовудину штаммов ВИЧ.

Тесты на чувствительность ВИЧ к препаратам *in vitro* не были стандартизованы, поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы. В настоящее время связь между чувствительностью к ламивудину и/или зидовудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии не изучена.

Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином широко используется как компонент АРТ совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или других классов (ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы интегразы и ингибиторы слияния).

Комбинированные режимы АРТ, включающие ламивудин, эффективны в лечении пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, и пациентов, у которых выделены штаммы ВИЧ с M184V-мутацией.

Фармакокинетика

Всасывание

Ламивудин и зидовудин хорошо всасываются из кишечника. У взрослых после приема внутрь биодоступность ламивудина составляет 80–85 %, а зидовудина – 60–70 %.

После приема препарата внутрь максимальная концентрация (C_{max}) ламивудина и зидовудина

отмечается через 0,75 (0,5–2,0) и 0,5 (0,25–2,0) ч и составляет 1,5 (1,3–1,8) и 1,8 (1,5–2,2) мг/мл соответственно.

Степень всасывания ламивудина и зидовудина (основываясь на значении площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) и периоде полувыведения ($T_{1/2}$)) после приема с пищей была сходной с аналогичным показателем после приема натощак, хотя скорость всасывания несколько замедлялась.

Измельчение таблеток и прием их с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не влияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на клинический эффект. Эти выводы сделаны на основе физико-химических и фармакокинетических характеристик действующих веществ при условии, что пациент немедленно принимает 100 % измельченной таблетки.

Распределение

При внутривенном введении средний объем распределения для ламивудина и зидовудина составляет 1,3 и 1,6 л/кг соответственно. Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови (менее 36 % сывороточного альбумина *in vitro*). Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34–36 %. Таким образом, взаимодействие ламивудина и зидовудина с другими лекарственными препаратами посредством замещения белковых связей маловероятно.

Установлено, что ламивудин и зидовудин проникают в центральную нервную систему и спинномозговую жидкость. Через 2–4 ч после перорального приема отношения между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и сыворотке крови составляют в среднем 0,12 и 0,5 соответственно.

Метаболизм

Ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде. Метаболические взаимодействия ламивудина маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (от 5 до 10 %) и низкого связывания с белками плазмы крови.

5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом в плазме и моче, при этом 50–80 % от введенной дозы зидовудина выводится путем почечной экскреции.

Выведение

$T_{1/2}$ ламивудина составляет 5–7 ч. Системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/ч/кг, при этом почечный клиренс, осуществляемый путем активной канальцевой секреции (система транспорта органических катионов), составляет более 70 %.

При внутривенном введении зидовудина средний $T_{1/2}$ составлял 1,1 ч, а средний системный клиренс – 1,6 л/ч/кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг посредством

клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в почках.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика ламивудина и зидовудина у пациентов старше 65 лет не исследовалась.

Дети

В целом фармакокинетика ламивудина у детей сходна с фармакокинетикой у взрослых пациентов, однако у детей в возрасте младше 12 лет абсолютная биодоступность (примерно 55–65 %) была снижена. Системный клиренс у детей выше, чем у взрослых, и склонен к снижению по мере взросления, достигая к 12 годам таких же показателей, как у взрослых. Последние данные свидетельствуют о том, что экспозиция у детей в возрасте от 2 до 6 лет может быть снижена на 30 % по сравнению с другими возрастными группами.

Пациенты с нарушением функции почек

Вследствие сниженного почечного клиренса при почечной недостаточности выведение ламивудина нарушается. Снижение дозы ламивудина рекомендовано у пациентов с клиренсом креатинина (КК) <50 мл/мин. Концентрация зидовудина в плазме также увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции печени

Снижение глюкуронирования вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию зидовудина. Коррекция доз требуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Беременность

Беременность не влияет на фармакокинетику ламивудина и зидовудина. Ламивудин и зидовудин обнаруживаются в сыворотке крови ребенка при рождении в тех же концентрациях, что и в сыворотке крови матери и пуповинной крови при родах, что подтверждает теорию пассивного проникновения через гематоплацентарный барьер.

Показания к применению

• Лечение ВИЧ-1-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии взрослых и детей с массой тела не менее 30 кг.

Противопоказания

• Повышенная чувствительность к зидовудину, ламивудину или какому-либо другому компоненту препарата.

• Тяжелая степень нейтропении (число нейтрофилов $<0{,}75 \cdot 10^9$/л) или анемии (уровень гемоглобина <7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л).

- Нарушение функции почек при КК <50 мл/мин (для данной лекарственной формы).
- Тяжелая степень нарушения функции печени (для данной лекарственной формы).
- Дети с массой тела менее 30 кг (для данной лекарственной формы).
- Период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

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

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

Беременность

Безопасность применения ламивудина у женщин во время беременности до настоящего времени не изучена.

Не рекомендуется применять препарат в первые 3 месяца беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза терапии для матери не превышает возможный риск для плода.

Показано, что лечение зидовудином беременных женщин и последующее введение этого препарата новорожденным снижает частоту передачи ВИЧ от матери к плоду. Относительно ламивудина таких данных нет. Следовательно, препарат ЗИЛАМ-ТЛ можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Имеются данные о незначительном транзиторном повышении концентрации лактата в плазме крови, возможно, вследствие митохондриальных нарушений, у новорожденных и грудных детей, матери которых во время беременности и в перинатальном периоде принимали НИОТ. Клиническая значимость этого повышения в настоящее время не установлена. Кроме того, имеются отдельные сообщения о задержке развития, судорожных припадках и других неврологических нарушениях, однако причинно-следственная связь этих нарушений с действием НИОТ во время внутриутробного и перинатального периодов не установлена. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по проведению АРТ во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Период грудного вскармливания

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациенткам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку ламивудин, зидовудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь. Лечение препаратом ЗИЛАМ-ТЛ должны проводить врачи, имеющие опыт терапии ВИЧ-инфекции. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Для обеспечения точности дозирования таблетку необходимо проглатывать целиком. Для тех пациентов, у которых имеются трудности с проглатыванием, рекомендуется измельчение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Всю полученную смесь необходимо принять внутрь незамедлительно.

У взрослых и подростков с массой тела не менее 30 кг рекомендуемая доза препарата – 1 таблетка 2 раза в сутки.

У детей с массой тела менее 30 кг ламивудин и зидовудин следует применять по отдельности.

Если необходимо снизить дозу препарата ЗИЛАМ-ТЛ или отменить один из его компонентов (ламивудин или зидовудин), ламивудин и зидовудин можно применять по отдельности в форме таблеток/капсул или раствора для приема внутрь.

Применение при нарушениях функции печени

При печеночной недостаточности может отмечаться кумуляция зидовудина в результате замедления связывания его с глюкуроновой кислотой. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени рекомендуется применять ламивудин и зидовудин по отдельности, чтобы иметь возможность индивидуально подбирать дозы зидовудина.

Применение при нарушениях функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью концентрации ламивудина и зидовудина в крови повышены вследствие замедления их элиминации. Поскольку пациентам с нарушением функции почек (КК <50 мл/мин) в ряде случаев необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, эти препараты рекомендуется назначать по отдельности.

Применение у пациентов пожилого возраста

Специфических данных по применению препарата ЗИЛАМ-ТЛ у пациентов пожилого возраста нет, однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, например, изменения гематологических показателей и нарушение функции почек.

Применение у пациентов с гематологическими побочными эффектами

При выраженной анемии (содержание гемоглобина <9,0 г/дл или 5,59 ммоль/л) или нейтропении (число нейтрофилов $<1{,}0 \cdot 10^9$/л) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При применении препарата ЗИЛАМ-ТЛ невозможно индивидуально подобрать дозы ламивудина и зидовудина, вследствие чего ламивудин и зидовудин рекомендуется применять по отдельности.

Побочное действие

Побочные реакции были описаны в процессе лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией ламивудином и зидовудином в виде монотерапии или в комбинации. В отношении многих побочных реакций неизвестно, обусловлены ли они ламивудином, зидовудином или широким спектром иных препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются следствием основного заболевания. В состав препарата ЗИЛАМ-ТЛ входят ламивудин и зидовудин, поэтому могут ожидаться описанные ниже побочные реакции, по виду и тяжести характерные для каждого из этих веществ. В настоящее время нет данных о том, что комбинация ламивудина и зидовудина обладает аддитивной токсичностью.

Случаи лактат-ацидоза, иногда со смертельным исходом, связанные, как правило, с тяжелой гепатомегалией и стеатозом печени, были зарегистрированы при применении аналогов нуклеозидов. Комбинированная АРТ может вызвать перераспределение/накопление жировой клетчатки (липодистрофию), в частности, центральное ожирение, накопление жировой клетчатки в дорсоцервикальной («горб буйвола») и грудной областях, истончение жировой клетчатки в области конечностей или лица.

Применение комбинированной АРТ было ассоциировано с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной АРТ возможно обострение воспалительного процесса на фоне бессимптомной или остаточной оппортунистической инфекции. Также были зарегистрированы случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), развивающихся на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Были зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с типичными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции либо длительным применением комбинированной АРТ. Частота встречаемости данного явления неизвестна.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Ламивудин

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко – истинная эритроцитарная аплазия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница; очень редко –

периферическая нейропатия (парестезия).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель, назальные симптомы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, боль в животе или колики, диарея; редко – панкреатит, связь которого с лечением ламивудином не установлена, повышение активности амилазы в сыворотке крови.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – транзиторное повышение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы); редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, алопеция; редко – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – артралгия, мышечные нарушения; редко – рабдомиолиз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – усталость, общее недомогание, лихорадка.

Зидовудин

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения и лейкопения. Эти побочные реакции чаще возникают при применении зидовудина в высоких дозах (1200–1500 мг/сут), у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения), в частности, у пациентов с числом $CD4^+$-клеток <100/мкл. У некоторых пациентов необходимо снижать дозу зидовудина вплоть до его отмены. Нейтропения возникает чаще у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, концентрация гемоглобина и витамина B_{12} в сыворотке крови снижены в момент начала лечения зидовудином; нечасто – тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга); редко – истинная эритроцитарная аплазия; очень редко – апластическая анемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гиперлактатемия; редко – лактат-ацидоз, анорексия.

Нарушения психики: редко – тревога и депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; редко – бессонница, парестезии, сонливость, снижение умственной активности, судороги.

Нарушения со стороны сердца: редко – кардиомиопатия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка; редко – кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – рвота, боль в животе и диарея; нечасто – метеоризм; редко – пигментация слизистой оболочки полости рта, извращение вкуса, диспепсия, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности печеночных ферментов и концентрации билирубина в крови; редко – поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, зуд; редко – пигментация ногтей и кожи, крапивница и потливость.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – миалгия; нечасто – миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – учащенное мочеиспускание.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: редко – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – общее недомогание; нечасто – лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения; редко – озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром.

Передозировка

Сведений о случаях передозировки комбинацией зидовудин + ламивудин нет. Вместе с тем имеются ограниченные данные о последствиях острой передозировки ламивудина и зидовудина. Ни один из этих случаев не закончился летальным исходом, и состояние всех пациентов нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов описано не было.

Лечение: рекомендуется контролировать состояние пациента для своевременного выявления симптомов интоксикации и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится с помощью диализа, при передозировке можно применять непрерывный гемодиализ, однако соответствующего клинического опыта пока нет. По-видимому, гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны при выведении из организма зидовудина, но ускоряют элиминацию его метаболита (глюкуронида). Более подробные данные содержатся в инструкциях по применению ламивудина и зидовудина.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Поскольку препарат ЗИЛАМ-ТЛ содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из его компонентов. Вероятность метаболического взаимодействия с ламивудином невелика, так как только небольшая часть введенного препарата подвергается метаболизму и связывается с белками плазмы, а препарат

почти полностью выводится почками в неизмененном виде. Зидовудин также в небольшой степени связывается с белками плазмы, но элиминируется преимущественно посредством печеночного метаболизма до неактивного глюкуронида. Препараты с преимущественным печеночным метаболизмом, особенно посредством глюкуронизации, потенциально могут угнетать метаболизм зидовудина. Ниже перечислены некоторые лекарственные средства, представляющие классы препаратов, которые необходимо применять с осторожностью на фоне терапии препаратом ЗИЛАМ-ТЛ.

Взаимодействие с участием ламивудина

Ламивудин преимущественно выводится с помощью органических катионов транспортной системы, следовательно, необходимо помнить о возможности взаимодействия препарата ЗИЛАМ-ТЛ с лекарственными средствами, имеющими тот же путь выведения.

Триметоприм. Одновременный прием ламивудина и триметоприма (одного из компонентов препарата ко-тримоксазол) приводит к повышению концентрации ламивудина в плазме на 40 % при приеме этого препарата в терапевтических дозах. Однако пациентам с нормальной функцией почек индивидуального подбора дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении *ко-тримоксазола* и препарата ЗИЛАМ-ТЛ у пациентов с почечной недостаточностью. Совместное применение ламивудина и ко-тримоксазола в высоких дозах для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза не изучалось, и его следует избегать.

Залцитабин. Ламивудин может угнетать внутриклеточное фосфорилирование залцитабина при одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется применять препарат ЗИЛАМ-ТЛ в комбинации с залцитабином.

Эмтрицитабин. Применение данной комбинации препаратов для терапии ВИЧ-инфекции не может быть рекомендовано из-за сходства ламивудина с эмтрицитабином.

Ранитидин. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин лишь частично выводится почечной системой транспорта органических катионов. Коррекции доз препаратов не требуется.

Кладрибин. *In vitro* ламивудин угнетает процесс внутриклеточного фосфорилирования кладрибина, таким образом, есть риск снижения эффективности кладрибина при одновременном применении с ламивудином в клинической практике. Некоторые клинические находки также подтверждают возможность взаимодействия ламивудина с кладрибином. Одновременное использование ламивудина и кладрибина не рекомендовано.

Диданозин. Взаимодействие не изучено. Коррекции доз препаратов не требуется.

Флуконазол. Взаимодействие не изучено.

Фенобарбитал. Взаимодействие не изучено.

Вальпроевая кислота. Взаимодействие не изучено.

Взаимодействие с участием зидовудина

Атовахон. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику атовахона, однако фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что атовахон снижает степень метаболизма зидовудина до его глюкуронида (в равновесном состоянии AUC зидовудина увеличивается на 33 %, а C_{max} глюкуронида в плазме снижается на 19 %). При назначении зидовудина в дозах от 500 до 600 мг/сут и сопутствующего курса лечения острой пневмоцистной пневмонии атовахоном увеличение частоты побочных реакций, связанных с повышенной концентрацией зидовудина в плазме, маловероятно.

Кларитромицин. Всасывание зидовудина снижается при одновременном приеме кларитромицина в форме таблеток. Необходимо соблюдать интервал между приемами кларитромицина и зидовудина как минимум 2 ч.

Ламивудин. Одновременный прием зидовудина и ламивудина приводит к повышению времени воздействия зидовудина на 13 % и к увеличению его C_{max} в плазме на 28 %, однако при этом общая экспозиция зидовудина (AUC) значительно не меняется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Фенитоин. У некоторых пациентов, получавших зидовудин в сочетании с фенитоином, было выявлено снижение концентрации фенитоина в крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости контролировать концентрации фенитоина в крови у пациентов, которые одновременно принимают препарат ЗИЛАМ-ТЛ и фенитоин.

Пробенецид. По некоторым данным, пробенецид увеличивает средний $T_{1/2}$ и AUC зидовудина в результате угнетения образования глюкуронида. В присутствии пробенецида снижается почечная экскреция глюкуронида и, возможно, самого зидовудина.

Рифампицин. Ограниченные данные показывают, что при сочетанном приеме зидовудина и рифампицина AUC зидовудина уменьшается на 48–34 %, однако клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

Ставудин. Зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилирования ставудина при их одновременном приеме. Таким образом, совместное применение комбинации ставудина и препарата ЗИЛАМ-ТЛ не рекомендуется.

Рибавирин. Нуклеозидные аналоги, нарушающие репликацию ДНК, такие как рибавирин, могут *in vitro* снижать противовирусную активность зидовудина. Одновременное применение таких лекарственных средств с зидовудином не рекомендуется. Наблюдалось нарастание анемии, вызванной рибавирином, при включении зидовудина в комплексную

терапию ВИЧ-инфекции. Не рекомендуется использовать зидовудин в сочетании с рибавирином в связи с увеличением риска развития анемии.

Доксорубицин. Одновременное применение зидовудина и доксорубицина не рекомендуется из-за взаимного ослабления активности каждого из лекарственных средств *in vitro*.

Эмтрицитабин. Клинически значимое взаимодействие отсутствует.

Диданозин. Взаимодействие не изучено. Коррекции доз препаратов не требуется.

Флуконазол. При одновременном применении с флуконазолом наблюдается увеличение AUC зидовудина на 74 % за счет ингибирования уридин-5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ). С учетом ограниченных данных клиническая значимость неизвестна. Необходим контроль токсических эффектов зидовудина.

Фенобарбитал. Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное снижение плазменных концентраций зидовудина за счет индукции УДФ-ГТ. Недостаточно данных для рекомендаций по коррекции доз препаратов.

Вальпроевая кислота. При одновременном применении с вальпроевой кислотой наблюдается увеличение AUC зидовудина на 80 % за счет ингибирования УДФ-ГТ. С учетом ограниченных данных клиническая значимость неизвестна. Необходим контроль токсических эффектов зидовудина.

Ранитидин. Взаимодействие не изучено.

Ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, инозин пранобекс способны изменять метаболизм зидовудина в результате конкурентного ингибирования процесса глюкуронизации или непосредственного подавления метаболизма зидовудина микросомальными ферментами печени. Перед назначением этих препаратов в сочетании с препаратом ЗИЛАМ-ТЛ, особенно для длительного лечения, необходимо оценить возможное лекарственное взаимодействие.

Одновременное применение, особенно для терапии острых состояний, зидовудина и потенциально *нефротоксичных или миелосупрессивных препаратов* (например, системное введение пентамидина, дапсона, пириметамина, ко-тримоксазола, амфотерицина В, флуцитозина, ганцикловира, интерферона, винкристина, винбластина и доксорубицина) также может повышать риск побочных эффектов зидовудина. При одновременном назначении препарата ЗИЛАМ-ТЛ и любого из этих препаратов следует тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели и при необходимости снижать дозу одного или нескольких препаратов.

Поскольку у некоторых пациентов, несмотря на прием препарата ЗИЛАМ-ТЛ, могут развиться оппортунистические инфекции, может потребоваться назначение дополнительной

терапии с целью профилактики инфекций. Для такой профилактики применяют котримоксазол, пентамидин в форме аэрозоля, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии выраженного увеличения частоты побочных эффектов зидовудина при его применении одновременно с этими препаратами.

Особые указания

При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется применять ламивудин и зидовудин отдельно. Врачам следует руководствоваться инструкциями по применению этих препаратов.

Пациенты должны быть предупреждены о возможных последствиях, связанных с совместным применением препарата ЗИЛАМ-ТЛ и других препаратов без назначения врача.

Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, такими как ЗИЛАМ-ТЛ, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Оппортунистические инфекции

Несмотря на прием препарата ЗИЛАМ-ТЛ или любого другого антиретровирусного препарата, у пациентов могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями.

Нежелательные реакции со стороны системы кроветворения

Возможно развитие анемии, нейтропении и лейкопении (обычно вторичной за счет нейтропении) у пациентов, получающих зидовудин. Эти явления чаще наблюдаются при назначении высоких доз зидовудина (1200–1500 мг/сут) у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при сниженном костномозговом резерве до начала лечения. Поэтому у пациентов, получающих препарат ЗИЛАМ-ТЛ, необходимо проводить тщательный контроль гематологических показателей. Указанные гематологические изменения обычно появляются не раньше чем через 4–6 недель от начала терапии. У пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции показатели крови рекомендуется контролировать не реже 1 раза в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем – не реже 1 раза в месяц.

У пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции нежелательные реакции со стороны системы крови отмечаются редко. В данной ситуации общий анализ крови можно делать реже, ориентируясь на общее состояние пациентов, например, 1 раз в 1–3 месяца. Может

потребоваться специальный подбор дозы зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например, при концентрации гемоглобина <9,0 г/дл (5,59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов $<1,0 \cdot 10^9$/л. Поскольку индивидуально подобрать дозу препарата ЗИЛАМ-ТЛ невозможно, ламивудин и зидовудин рекомендуется применять по отдельности.

Панкреатит

У пациентов, принимавших ламивудин и зидовудин, описаны редкие случаи развития панкреатита, однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или основным заболеванием – ВИЧ-инфекцией. При появлении у пациента боли в животе, тошноты, рвоты или повышении значений биохимических маркеров следует рассматривать возможность развития панкреатита. Следует прекратить прием препарата ЗИЛАМ-ТЛ до исключения диагноза «панкреатит».

Лактат-ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

Имеются сообщения о развитии лактат-ацидоза, выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие АРТ препаратами из группы аналогов нуклеозидов, включая ламивудин или его комбинации. Подобные явления отмечались главным образом у женщин.

Клиническими признаками развивающегося лактат-ацидоза являются общая слабость, анорексия, стремительная необъяснимая потеря массы тела, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе) и органов дыхания (учащенное и/или глубокое дыхание), неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактат-ацидоза, прогрессирующей гепатомегалии и метаболического ацидоза/лактат-ацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровней аминотрансфераз.

Следует соблюдать осторожность при применении аналогов нуклеозидов для лечения любого пациента (особенно женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболеваний печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с коинфекцией гепатита С и пациенты, которые получают лечение альфа-интерфероном и рибавирином, могут составлять группу особого риска.

Липодистрофия

У некоторых пациентов, получающих комбинированную АРТ, может наблюдаться

перераспределение и/или накопление подкожной жировой клетчатки, включая ожирение по центральному типу, дорсоцервикальное отложение жира («горб буйвола»), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение концентрации липидов в сыворотке и концентрации глюкозы в крови, как по отдельности, так и совместно.

Хотя все препараты из групп ингибиторов протеазы ВИЧ и НИОТ могут вызывать одну или несколько из перечисленных выше нежелательных реакций, связанных с общим синдромом, который часто называют липодистрофией, накопленные данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти нежелательные реакции.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию; например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность АРТ играют важную, возможно, синергичную роль в развитии данного осложнения.

Отдаленные последствия этих нежелательных реакций пока неизвестны.

Во время клинического обследования следует обращать внимание на признаки перераспределения подкожной жировой клетчатки. Необходимо внимательно следить за концентрацией липидов в сыворотке и концентрацией глюкозы в крови. При нарушении липидного обмена назначают соответствующее лечение.

Синдром восстановления иммунитета

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент начала АРТ проведение такой терапии может привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная 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 (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена–Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита В

Клинические исследования и данные пострегистрационного наблюдения по применению ламивудина свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с сопутствующим вирусным

гепатитом В могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема ламивудина, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным поражением печени. Вследствие этого у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В при отмене препарата следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять уровень репликации вирусного гепатита В в течение 4 месяцев.

У пациентов с изначально имеющимся нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени при комбинированной АРТ. Таким пациентам необходимо наблюдение в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов.

Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита С

Усугубление анемии наблюдалось при сочетанном приеме рибавирина (препарата, использующегося для лечения вирусного гепатита С) и зидовудина, хотя механизм развития этого явления остается неясным. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение рибавирина и зидовудина, особенно у пациентов с зидовудин-индуцированной анемией в анамнезе. В этих случаях рекомендуется рассмотреть возможность смены режима АРТ с целью отмены зидовудина.

Заболевания печени

Эффективность и безопасность зидовудина не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. У пациентов с хроническим гепатитом В или С, использующих комбинированную АРТ, увеличивается риск развития серьезных и потенциально приводящих к смерти нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии для лечения гепатита В или С также обратитесь к инструкциям по применению для используемых лекарственных препаратов.

Митохондриальная дисфункция

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждений митохондрий. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов. Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения со стороны обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Были зарегистрированы некоторые неврологические расстройства с

поздним началом (гипертония, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Любой ребенок, даже ВИЧ-отрицательный, подвергшийся внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления соответствующих признаков или симптомов. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению АРТ у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Остеонекроз

Несмотря на то что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно находящихся на комбинированной АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боль и скованность в суставах или трудности при движении.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не проводилось специального изучения влияния ламивудина и зидовудина на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Фармакологические свойства этих препаратов свидетельствуют о низкой вероятности такого влияния. Следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов ламивудина и зидовудина.

Форма выпуска

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

По 60 таблеток в банку для лекарственных средств из пластика.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или стерильным ватным шариком медицинским.

Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская