МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004381- 170818
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЗИЛАМ-ТЛ

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 150 мг

лекарственная форма, дозировка

ООО «Технология лекарств», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 170818 _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** *Механизм действия* Зидовудин и ламивудин являются мощными селективными ингибиторами ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Оба действующих вещества последовательно метаболизируются под действием внутриклеточных киназ до 5'-трифосфатов, являющихся субстратами и конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Их основное противовирусное действие заключается в способности встраиваться в форме монофосфата в цепь вирусной ДНК, приводя к ее обрыву. Трифосфаты зидовудина и ламивудина обладают

Старая редакция	Новая редакция
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,	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, залцитабин 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*. *Фармакодинамические эффекты* Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией M184V в кодоне, расположенном близко к активному центру вирусной обратной транскриптазы 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 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 залцитабину; 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 4 из 6 мутаций. Данные мутации 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 нагрузки ВИЧ-1 в крови и увеличению числа $CD4^+$-

Старая редакция	Новая редакция
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	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 АРТ, 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 АРТ в сочетании с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или препаратами других классов (ингибиторы протеазы,

Старая редакция	Новая редакция
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	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы интегразы и ингибиторы слияния). Показано, что комбинированная АРТ, включающая ламивудин, эффективна в отношении штаммов ВИЧ с мутациями M184V, а также у пациентов, ранее не получавших АРТ. ***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 приема препарата значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) зидовудина и ламивудина (95 % доверительный интервал) составили 1,8 (1,5–2,2) и 1,5 (1,3–1,8) мкг/мл соответственно. Медиана (диапазон) значений среднего времени достижения максимальной сывороточной концентрации (t_{max}) зидовудина и ламивудина составила 0,50 (0,25–2,00) 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 зидовудина и ламивудина

Старая редакция	Новая редакция
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	независимо от приема пищи. Не ожидается, что прием измельченных таблеток с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости повлияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на клинический эффект. Эти выводы основаны на физико-химических и фармакокинетических характеристиках действующих веществ и характере растворения таблеток препарата *in vitro* в воде при условии, что пациент измельчает и немедленно принимает 100 % измельченной таблетки. *Распределение* Ламивудин характеризуется линейным изменением фармакокинетических показателей во всем диапазоне терапевтических доз и незначительно связывается с основным белком плазмы крови альбумином (<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

Старая редакция	Новая редакция
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	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. *Метаболизм* Ламивудин практически не подвергается метаболизму и преимущественно выводится в неизмененном 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. *Выведение* Период полувыведения ламивудина составляет 5–7 ч. Средний системный клиренс ламивудина равен приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую его часть составляет почечный клиренс (>70 %), осуществляемый посредством активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов. По данным исследований, при внутривенном введении зидовудина

Старая редакция	Новая редакция
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.	средний конечный период полувыведения в плазме крови составляет 1,1 ч, а 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. ***Особые группы пациентов*** *Пациенты пожилого возраста* Фармакокинетика зидовудина и ламивудина у пациентов старше 65 лет не изучалась. *Дети* Зидовудин хорошо всасывается из кишечника, при применении во всех изученных дозировках у взрослых и детей его биодоступность составляет 60–74 %, при этом среднее значение составляет 65 %. Максимальная концентрация в равновесном состоянии (C_{ssmax}) составляет 4,45 мкмоль/л (1,19 мкг/мл) после приема зидовудина в форме раствора в дозе 120 мг/м^2 площади поверхности тела и 7,7 мкмоль/л (2,06 мкг/мл) после приема зидовудина в дозе 180 мг/м^2 площади поверхности тела. Применение в дозе 180 мг/м^2 4 раза в сутки у детей приводило к системной экспозиции (AUC_{24} 40,0 ч×мкмоль/л или 10,7 ч×мкг/мл), аналогичной таковой при применении в дозе 200 мг 6 раз в сутки у взрослых (40,7 ч×мкмоль/л или 10,9 ч×мкг/мл). У 6 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 13 лет оценивали фармакокинетику зидовудина в плазме крови после

Старая редакция	Новая редакция
	применения в дозе 120 мг/м^2 3 раза в сутки и после перехода на дозу 180 мг/м^2 2 раза в сутки. Системная экспозиция (суточные AUC и C_{max}) в плазме крови при использовании режима дозирования 2 раза в сутки была эквивалентна экспозиции при применении той же общей суточной дозы, разделенной на 2 приема. В целом фармакокинетика ламивудина у детей сходна с таковой у взрослых, однако абсолютная биодоступность (примерно 55–65 %) была ниже у детей в возрасте младше 12 лет. Кроме того, значения системного клиренса были выше у детей младшего возраста и уменьшались по мере взросления, достигая значений, аналогичных таковым у взрослых пациентов, примерно к 12 годам. Последние данные свидетельствуют о том, что экспозиция у детей в возрасте от 2 до 6 лет может быть снижена примерно на 30 % по сравнению с другими возрастными группами. *Пациенты с нарушением 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 <50 мл/мин необходимо снижение дозы препарата. Было также продемонстрировано увеличение концентрации зидовудина у

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов с тяжелым нарушением функции почек. *Пациенты с нарушением функции печени* Ограниченные данные, полученные у пациентов с циррозом, указывают на возможность накопления зидовудина у пациентов с нарушением функции печени вследствие снижения глюкуронирования. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может потребоваться коррекция дозы зидовудина. *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.
Показания к применению • Лечение ВИЧ-1-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии взрослых и детей с массой тела не менее 30 кг.	**Показания к применению** • Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей с массой тела не менее 30 кг в составе комбинированной антиретровирусной терапии.
Противопоказания • Повышенная чувствительность к зидовудину, ламивудину или какому-либо другому компоненту препарата.	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к зидовудину, ламивудину или какому-либо другому компоненту препарата.

Старая редакция	Новая редакция
• Тяжелая степень нейтропении (число нейтрофилов <0,75·10^9/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.	• Тяжелая степень нейтропении (число нейтрофилов <0,75×10^9/л) или анемии (гемоглобин <7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л). • Нарушение функции почек при клиренсе креатинина <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).
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	**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*** 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

Старая редакция	Новая редакция
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	беременных женщин с последующей терапией новорожденных показало снижение уровня передачи ВИЧ от матери плоду. Большое количество данных о применении зидовудина или 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 I 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 ЗИЛАМ-ТЛ у человека риск врожденных патологий маловероятен. Действующие вещества препарата ЗИЛАМ-ТЛ 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 ламивудинсодержащим лекарственным препаратом, таким как ЗИЛАМ-ТЛ, в случае наступления беременности следует учитывать возможность рецидива гепатита после прекращения терапии ламивудином.

Старая редакция	Новая редакция
ламивудин, зидовудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.	*Митохондриальная дисфункция* В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать повреждения митохондрий различной степени. Были зарегистрированы сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в послеродовом периоде. ***Период грудного вскармливания*** Зидовудин и ламивудин выделяются в грудное молоко в концентрациях, аналогичных концентрациям, обнаруженным в сыворотке крови. На основании результатов исследования 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 детьми 24-недельного возраста. Данные по безопасности применения ламивудина у детей младше 3 месяцев отсутствуют. После однократного приема зидовудина в дозе 200 мг у ВИЧ-инфицированных

Старая редакция	Новая редакция
	женщин средняя концентрация зидовудина в материнском молоке была сходна с таковой в сыворотке крови. ВИЧ-инфицированным женщинам ни при каких обстоятельствах не рекомендуется проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ ребенку.
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.	**Способ применения и дозы** Внутрь, независимо от приема пищи. Лечение препаратом ЗИЛАМ-ТЛ должны проводить врачи, имеющие опыт лечения ВИЧ-инфекции. Для обеспечения точности дозирования таблетку необходимо проглатывать целиком, не разламывая. Для лечения пациентов, у которых наблюдаются трудности с проглатыванием, таблетки можно измельчать и добавлять к небольшому количеству полутвердой пищи или жидкости. Всю полученную смесь необходимо принять внутрь незамедлительно. В случае необходимости снижения дозы или отмены одного из компонентов препарата ЗИЛАМ-ТЛ (зидовудина или ламивудина) следует применять отдельные препараты зидовудина и ламивудина. ***Особые группы пациентов*** *Взрослые и дети с массой тела не менее 30 кг* Рекомендуемая доза препарата ЗИЛАМ-ТЛ – по 1 таблетке 2 раза в сутки. *Пациенты пожилого возраста*

Старая редакция	Новая редакция
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*	Специфические данные по применению препарата ЗИЛАМ-ТЛ у лиц пожилого возраста отсутствуют, однако при лечении пожилых пациентов следует соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, такие как нарушение функции почек и изменение гематологических показателей. *Пациенты с нарушением функции почек* Пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин требуется коррекция дозы ламивудина, поэтому у них рекомендуется применение отдельных препаратов зидовудина и ламивудина. *Пациенты с нарушением функции печени* Ограниченные данные, полученные у пациентов с циррозом печени, указывают на возможность кумуляции зидовудина у пациентов с нарушением функции печени в связи со снижением скорости образования глюкуронида. Данные, полученные при применении ламивудина у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, указывают на то, что нарушение функции печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику ламивудина. Тем не менее, может возникнуть необходимость коррекции дозы зидовудина, поэтому у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени рекомендуется применение отдельных препаратов зидовудина и ламивудина. Лечащим врачам следует

Старая редакция	Новая редакция
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.	обратиться к инструкциям по медицинскому применению для этих лекарственных препаратов. *Пациенты с гематологическими нежелательными реакциями* При снижении концентрации гемоглобина <9 г/дл (5,59 ммоль/л) или при нейтропении (число нейтрофилов $<1,0 \times 10^9$/л) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку коррекция дозы препарата ЗИЛАМ-ТЛ невозможна, следует применять отдельные препараты зидовудина и ламивудина.
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	**Побочное действие** Нежелательные реакции были описаны в процессе лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией зидовудином и ламивудином в виде монотерапии или в комбинации. Для многих нежелательных реакций остается неясным, связано ли их появление с применением зидовудина, ламивудина или иных лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же они являются результатом основного заболевания. Поскольку в состав препарата ЗИЛАМ-ТЛ входят зидовудин и ламивудин, можно ожидать появления описанных ниже нежелательных реакций указанного типа и тяжести, ассоциированных с каждым из этих компонентов. В настоящее время отсутствуют данные о том, что комбинация зидовудина и ламивудина обладает повышенной токсичностью.

Старая редакция	Новая редакция
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	Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, в том числе с летальным исходом, обычно сопровождающегося тяжелой гепатомегалией со стеатозом, в ходе терапии зидовудином. Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки, что было наиболее выражено в области лица, конечностей и ягодиц. Во время терапии препаратом ЗИЛАМ-ТЛ пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии. При подозрении на развитие липоатрофии терапию препаратом ЗИЛАМ-ТЛ следует прекратить. Масса тела и концентрация сывороточных липидов и глюкозы крови могут повышаться во время АРТ. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной АРТ возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса) на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии. Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, на продвинутой стадии

Старая редакция	Новая редакция
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	ВИЧ-инфекции либо при длительной комбинированной АРТ. Частота возникновения данного явления неизвестна. Нежелательные реакции, оцененные как связанные или возможно связанные с терапией препаратом ЗИЛАМ-ТЛ, перечислены ниже в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи). В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. ***Ламивудин*** *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто – нейтропения и анемия (иногда тяжелые), тромбоцитопения; очень редко – истинная эритроцитарная аплазия. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – гиперлактатемия; очень редко – лактоацидоз. *Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль, бессонница; очень редко – периферическая нейропатия (или парестезии). *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – кашель, назальные

Старая редакция	Новая редакция
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	симптомы. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – тошнота, рвота, боль в животе или колики, диарея; редко – панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы. *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*** Профиль побочных реакций не отличается у взрослых и подростков. Наиболее серьезными побочными реакциями являются анемия (которая может потребовать переливания крови), нейтропения и лейкопения. Перечисленные побочные реакции чаще возникают при применении более высоких доз зидовудина (1200–1500 мг/сут) и у пациентов на

Старая редакция	Новая редакция
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 –	продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения), в частности, у пациентов с числом $CD4^+$-клеток <100/мм^3. У некоторых пациентов может возникнуть необходимость в снижении дозы зидовудина или его отмене. Нейтропения возникает чаще у пациентов, у которых число нейтрофилов, концентрация гемоглобина и концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови снижены на момент начала лечения зидовудином. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* часто – анемия, нейтропения и лейкопения; 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 – лактоацидоз при отсутствии гипоксемии, 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*

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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 в крови активности печеночных ферментов и концентрации билирубина; редко – поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – сыпь и 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. Данные, полученные в ходе двух

Старая редакция	Новая редакция
	клинических исследований (плацебо-контролируемого и открытого), показывают, что частота появления тошноты и других часто встречающихся клинических нежелательных реакций стабильно снижается в течение первых нескольких недель лечения зидовудином.
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	**Передозировка** ***Симптомы*** Сведения о случаях передозировки комбинацией зидовудин + ламивудин ограниченны. Не выявлены какие-либо специфические симптомы или признаки острой передозировки ламивудином или зидовудином, кроме тех, которые перечислены в разделе «Побочное действие». Ни один из зарегистрированных случаев не сопровождался летальным исходом, состояние всех пациентов нормализовалось. ***Лечение*** В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением врача с целью выявления признаков токсического действия препарата, при необходимости проводят стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится с помощью диализа, для лечения передозировки может быть использован непрерывный гемодиализ, однако исследования по оценке применения этого метода не проводились. Установлено, что гемодиализ и перитонеальный диализ

Старая редакция	Новая редакция
зидовудина.	малоэффективны при выведении из организма зидовудина, но ускоряют элиминацию его метаболита (глюкуронида). Лечащим врачам рекомендуется обратиться к инструкциям по применению зидовудина и ламивудина для получения более подробной информации.
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	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Поскольку препарат ЗИЛАМ-ТЛ содержит зидовудин и ламивудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из его компонентов. Не было выявлено клинически значимых взаимодействий между зидовудином и ламивудином. Зидовудин в основном метаболизируется ферментами уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (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.

Старая редакция

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.

Новая редакция

Зидовудин и ламивудин существенно не метаболизируются ферментами цитохрома P450 (например, CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6), также они не ингибируют и не индуцируют данную ферментную систему. Таким образом, взаимодействие зидовудина и ламивудина с ингибиторами протеазы, ННИОТ и другими антиретровирусными лекарственными препаратами, которые метаболизируются основными ферментами P450, 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 изменение (%) (возможный механизм)**	**Рекомендации относительно совместного применения**
Антиретровирусные лекарственные препараты		
Диданозин + ламивудин	Взаимодействие не изучено	Не требуется коррекции дозы
Диданозин + зидовудин	Взаимодействие не изучено	
Ставудин + ламивудин	Взаимодействие не изучено	Совместное применение не рекомендуется
Ставудин + зидовудин	*In vitro* антагонизм активности против ВИЧ между ставудином и зидовудином может привести к уменьшению	

Старая редакция

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

Новая редакция

	эффективности обоих препаратов	
Противоинфекционные препараты		
Атовахон + ламивудин	Взаимодействие не изучено	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна
Атовахон + зидовудин (750 мг 2 раза в сутки во время еды + 200 мг 3 раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 33 %	
Кларитромицин + ламивудин	Взаимодействие не изучено	Интервал между приемом препарата ЗИЛАМ-ТЛ и кларитромицином должен составлять не менее 2 ч
Кларитромицин + зидовудин (500 мг 2 раза в сутки + 100 мг каждые 4 ч)	Зидовудин: AUC ↓ 12 %	
Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + ламивудин (160 мг + 800 мг 1 раз в сутки в течение 5 сут + 300 мг однократно)	Ламивудин: AUC ↑ 40 % Триметроприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (ингибирование системы транспорта органических катионов)	За исключением пациентов с нарушением функции почек, коррекции дозы препарата ЗИЛАМ-ТЛ не требуется. В случае, если одновременное применение ко-тримоксазола является оправданным, пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Совместное применение с высокими дозами триметоприма + сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii (P. carinii)*, и токсоплазмоза не изучено, и его следует избегать
Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + зидовудин	Взаимодействие не изучено	

Старая редакция

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

Новая редакция

Противогрибковые препараты		
Флуконазол + ламивудин	Взаимодействие не изучено	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина
Флуконазол + зидовудин (400 мг 1 раз в сутки + 200 мг 3 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 1 раз в сутки + 200 мг 3 раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↓ 48 % (индуцирование УДФ-ГТ)	
Противосудорожные препараты		
Фенобарбитал + 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 концентрацию фенитоина
Фенитоин + зидовудин	Фенитоин: AUC ↑↓	
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 3 раза в сутки + 100 мг 3 раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 80 % (ингибирование УДФ-ГТ)	

Старая редакция	Новая редакция

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

Блокаторы H_2-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 коррекции 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 коррекции дозы
Циметидин + зидовудин	Взаимодействие не изучено	
Цитотоксические препараты		
Кладрибин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. *In vitro* ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что ведет к возможному риску потери эффективности кладрибина в	Таким образом, совместное применение ламивудина и кладрибина не рекомендуется

Старая редакция

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

Новая редакция

	случае комбинации в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие между ламивудином и кладрибином	
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 (от 30 до 90 мг 1 раз в сутки + 200 мг каждые 4 ч)	Зидовудин: AUC ↑ 43 % Метадон: AUC ↔	
Урикозурические препараты		
Пробенецид + ламивудин	Взаимодействие не изучено	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина
Пробенецид + зидовудин (500 мг 4 раза в сутки + 2 мг/кг 3 раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 106 % (ингибирование УДФ-ГТ)	

Старая редакция	Новая редакция
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	↑ – 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 ограниченна. 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 C_{max} 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,

Старая редакция	Новая редакция
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 ко-тримоксазол, 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.	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, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин), также может увеличить риск развития нежелательных реакций на зидовудин. В случае необходимости сопутствующего применения препарата ЗИЛАМ-ТЛ 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

Старая редакция	Новая редакция
	на значительное повышение риска развития нежелательных реакций на зидовудин при одновременном применении с ко-тримоксазолом (см. информацию о взаимодействии ламивудина и ко-тримоксазола выше), пентамидином в форме аэрозоля, пириметамином и ацикловиром в профилактических дозах.
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	**Особые указания** Ниже представлены особые указания, касающиеся зидовудина и ламивудина. Не существует дополнительных особых указаний, относящихся к препарату ЗИЛАМ-ТЛ. При необходимости коррекции дозы рекомендуется применение отдельных препаратов зидовудина и ламивудина. В таких случаях лечащему врачу следует обратиться к инструкциям по применению для этих лекарственных препаратов. Пациентов следует предупредить о возможных последствиях одновременного применения других лекарственных препаратов без назначения врача. Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью АРТ существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключить этот риск полностью нельзя. Пациенты должны соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными рекомендациями.

Старая редакция	Новая редакция
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	Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина. Препарат ЗИЛАМ-ТЛ не следует применять одновременно с лекарственными препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин. Одновременный прием ламивудина и кладрибина не рекомендуется. ***Оппортунистические инфекции*** Применение препарата ЗИЛАМ-ТЛ 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. ***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/сут), у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции и у пациентов со сниженным костномозговым резервом до начала лечения, поэтому у пациентов, принимающих препарат ЗИЛАМ-ТЛ, необходимо тщательно контролировать гематологические показатели.

Старая редакция	Новая редакция
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	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 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии и впоследствии не менее 1 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 ЗИЛАМ-ТЛ, а также у пациентов с уже существующим нарушением функции костного мозга, например с концентрацией гемоглобина <9 г/дл (5,59 ммоль/л) или числом нейтрофилов $<1,0 \times 10^9$/л, может также потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку при применении препарата ЗИЛАМ-ТЛ коррекция дозы невозможна, таким пациентам следует назначать отдельные препараты зидовудина и ламивудина. Для получения более подробной информации следует обратиться к инструкциям по применению отдельно зидовудина и ламивудина. ***Панкреатит***

Старая редакция	Новая редакция
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.	У пациентов, получавших лечение зидовудином и ламивудином, были зарегистрированы редкие случаи панкреатита, однако неясно, обусловлены ли эти случаи действием АРТ или являются следствием ВИЧ-инфекции. При появлении клинических признаков, симптомов или изменений лабораторных показателей, предполагающих возможность развития панкреатита, следует немедленно прекратить прием препарата ЗИЛАМ-ТЛ. ***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 ЗИЛАМ-ТЛ необходимо прекратить в случае развития

Старая редакция	Новая редакция
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.	симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз. Следует соблюдать осторожность при применении препарата ЗИЛАМ-ТЛ 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 АРТ 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 АРТ возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических

Старая редакция	Новая редакция
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	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, 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 ЗИЛАМ-ТЛ не были установлены у

Старая редакция	Новая редакция
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,	пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную АРТ, 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 ЗИЛАМ-ТЛ 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. У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активный хронический гепатит, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени во время комбинированной АРТ. 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	***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

Старая редакция	Новая редакция
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.	симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Представленные 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 применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего наблюдались у пациентов на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боль и скованность в суставах или трудности при движении.

Зам. директора по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Е.К. Кулаева