ЛП-N=(008955)-(РГ-RU) от 20.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зидовудин + Ламивудин, 300 мг + 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: зидовудин, ламивудин

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальные двояковыпуклые с риской, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей с массой тела не менее 14 кг в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Зидовудин + Ламивудин должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Зидовудин + Ламивудин для взрослых и детей с массой тела не менее 30 кг – по 1 таблетке два раза в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Специфические данные по применению препарата Зидовудин + Ламивудин 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин требуется коррекция дозы ламивудина, поэтому у этих пациентов 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 обратиться к инструкциям по медицинскому применению для этих лекарственных препаратов.

Пациенты с гематологическими нежелательными реакциями

При снижении концентрации гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или при нейтропении (число нейтрофилов менее $1{,}0\times10^9$/л) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку коррекция дозы препарата Зидовудин + Ламивудин невозможна, следует применять отдельные препараты зидовудина и ламивудина.

Дети

Режим дозирования у детей с массой тела не менее 30 кг соответствует режиму дозирования у взрослых.

Дети с массой тела от 21 до 30 кг

Рекомендуемая доза препарата Зидовудин + Ламивудин – ½ таблетки утром и 1 целая таблетка вечером.

Дети с массой тела от 14 до 21 кг

Рекомендуемая доза препарата Зидовудин + Ламивудин – по ½ таблетки два раза в сутки.

Режим дозирования для детей с массой 14–30 кг основан преимущественно на фармакокинетическом моделировании и подтвержден данными клинических исследований, в которых применялись зидовудин и ламивудин в качестве монотерапии. Возможно повышение концентрации зидовудина, поэтому следует проводить тщательное наблюдение за данной группой пациентов.

Применение препарата Зидовудин + Ламивудин у детей с массой тела менее 14 кг противопоказано, так как невозможно провести коррекцию доз с учетом веса ребенка.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

У таких пациентов следует применять отдельные препараты зидовудина и ламивудина в соответствии с назначенной дозой этих препаратов.

Способ применения

Препарат Зидовудин + Ламивудин принимается внутрь, независимо от приема пищи.

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 Зидовудин + Ламивудин (зидовудина или ламивудина) следует применять отдельные препараты зидовудина и ламивудина.

4.3. Противопоказания

– гиперчувствительность к зидовудину, ламивудину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
– тяжелая степень нейтропении (число нейтрофилов менее $0{,}75\times10^9$/л) или анемии (гемоглобин менее 7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л).

Препарат с фиксированной комбинацией доз Зидовудин + Ламивудин не должен применяться в нижеизложенных ситуациях, так как в этих случаях необходима коррекция дозы.

– нарушение функции почек при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин (для данной лекарственной формы);
– тяжелая степень нарушения функции печени (для данной лекарственной формы);
– дети с массой тела менее 14 кг (для данной лекарственной формы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Ниже представлены особые указания, касающиеся зидовудина и ламивудина. Не существует дополнительных особых указаний, относящихся к препарату Зидовудин + Ламивудин.

При необходимости коррекции дозы рекомендуется применение отдельных препаратов зидовудина и ламивудина. В таких случаях лечащему врачу следует обратиться к отдельным инструкциям по применению для этих лекарственных препаратов.

Пациентов следует предупредить о возможных последствиях одновременного применения других лекарственных препаратов без назначения врача.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина.

Препарат Зидовудин + Ламивудин не следует применять одновременно с лекарственными препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин.

Одновременный прием ламивудина и кладрибина не рекомендуется.

Оппортунистические инфекции

Применение препарата Зидовудин + Ламивудин 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/сутки), у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции и у пациентов со сниженным костномозговым резервом до начала лечения. Поэтому у пациентов, принимающих препарат Зидовудин + Ламивудин, необходимо тщательно контролировать гематологические показатели.

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

При развитии тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом Зидовудин + Ламивудин, а также у пациентов с уже существующим нарушением функции костного мозга, например, с концентрацией гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или числом нейтрофилов менее $1{,}0\times10^{9}$/л, может также потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку при применении препарата Зидовудин + Ламивудин коррекция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дозы невозможна, таким пациентам следует назначать зидовудин и ламивудин в виде отдельных препаратов.

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

Панкреатит

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

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 Зидовудин + Ламивудин необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Зидовудин + Ламивудин 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Масса тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, повышение концентрации липидов и глюкозы крови. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Определение концентрации липидов и глюкозы крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Синдром восстановления иммунитета

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

Аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Заболевания печени

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

Эффективность и безопасность препарата Зидовудин + Ламивудин не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени.

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

При прекращении применения препарата Зидовудин + Ламивудин 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 антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов.

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. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, которые подвергались воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения; 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

транзиторными. Зарегистрированы редкие неврологические расстройства с поздним началом (гипертония, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Остеонекроз

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку препарат содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из его компонентов по отдельности. В ходе клинических исследований не было выявлено клинически значимых взаимодействий между зидовудином и ламивудином.

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

Зидовудин и ламивудин существенно не метаболизируются ферментами цитохрома Р450 (например, CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6), также они не ингибируют и не индуцируют данную ферментную систему. Таким образом, взаимодействие зидовудина и ламивудина с ингибиторами протеазы, ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

другими антиретровирусными лекарственными препаратами, которые метаболизируются основными ферментами Р450, маловероятно.

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

Лекарственные препараты по областям применения	**Взаимодействие** **Среднее геометрическое изменение (%) (возможный механизм)**	**Рекомендации относительно совместного применения**
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Диданозин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Не требуется коррекция дозы.
Диданозин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
Ставудин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Совместное применение не рекомендуется.
Ставудин + зидовудин	*In vitro* антагонизм активности против ВИЧ между ставудином и зидовудином может привести к уменьшению 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 % Атовахон: AUC ↔	
Кларитромицин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Интервал между приемом препарата Зидовудин + Ламивудин и кларитромицина должен составлять не менее 2 ч.
Кларитромицин + зидовудин (500 мг 2 раза в сутки + 100 мг каждые 4 ч)	Зидовудин: AUC ↓ 12 %	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Триметоприм + сульфаметоксазол (котримоксазол) + ламивудин (160 мг + 800 мг 1 раз в сутки в течение 5 суток + 300 мг однократно)	Ламивудин: AUC ↑ 40 % Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (ингибирование системы транспорта органических катионов)	За исключением пациентов с нарушением функции почек, коррекция дозы препарата Зидовудин + Ламивудин не требуется. В случае, если одновременное применение котримоксазола является оправданным, пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Совместное применение с высокими дозами триметоприма + сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, и токсоплазмоза, не изучено, и его следует избегать.
Триметоприм + сульфаметоксазол (котримоксазол) + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
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		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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)	
БЛОКАТОРЫ Н2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Ранитидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин частично выводится путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов.	Не требуется коррекция дозы.
Ранитидин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
Циметидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Циметидин частично выводится путем	Не требуется коррекция дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов.	
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 случае комбинации в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие между ламивудином и кладрибином.	Таким образом, совместное применение ламивудина и кладрибина не рекомендуется.
ОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Метадон + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина. В большинстве случаев необходимость в коррекции дозы метадона маловероятна,
Метадон + зидовудин (от 30 до 90 мг один раз в сутки + 200 мг каждые 4 ч)	Зидовудин: AUC ↑ 43 % Метадон: AUC ↔	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		но иногда может потребоваться повторное титрование дозы.
УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Пробенецид + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина.
Пробенецид + зидовудин (500 мг четыре раза в сутки + 2 мг/кг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 106 % (ингибирование УДФ-ГТ)	

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

Эмтрицитабин

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

Ламивудин

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

Сорбитол

Одновременное применение раствора сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) с однократной дозой ламивудина 300 мг в форме раствора для приема внутрь у взрослых пациентов приводило к дозозависимому снижению экспозиции ламивудина (AUC_{∞}) на 14 %, 32 % и 36 % и C_{max} ламивудина на 28 %, 52 % и 55 %. По возможности следует избегать длительного одновременного применения сорбитол-содержащих препаратов и ламивудина. Следует рассмотреть возможность более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1 в случаях, когда невозможно избежать длительного одновременного применения этих препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Другие препараты

Были зарегистрированы случаи обострения анемии, связанные с применением рибавирина, когда зидовудин являлся частью схемы лечения ВИЧ-инфекции, однако точный механизм в настоящее время неизвестен. Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется в связи с повышенным риском развития анемии.

В случае применения схемы комбинированной антиретровирусной терапии (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 Зидовудин + Ламивудин и любого из перечисленных лекарственных препаратов требуется особенно тщательный контроль за функцией почек и гематологическими показателями. При необходимости следует уменьшить дозу одного или нескольких лекарственных препаратов. Ограниченные данные, полученные в ходе клинических исследований, не указывают на значительное повышение риска развития нежелательных реакций на зидовудин при одновременном применении с ко-тримоксазолом (см. выше информацию о взаимодействии ламивудина и ко-тримоксазола), пентамидином в форме аэрозоля, пириметамином и ацикловиром в профилактических дозах.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 беременных женщин с последующей терапией новорожденных младенцев 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препаратов – более 3000 исходов после воздействия при применении во время первого триместра, из них более 2000 исходов после воздействия при одновременном применении обоих препаратов). На основе вышеизложенных данных можно сделать вывод о том, что при применении препарата Зидовудин + Ламивудин у человека риск врожденных патологий маловероятен.

Действующие вещества препарата Зидовудин + Ламивудин могут ингибировать репликацию клеточной ДНК. В исследовании на животных было показано, что зидовудин является трансплацентарным канцерогеном. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

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

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.

Лактация

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 младенцами 24-недельного возраста. Данные по безопасности применения ламивудина у детей младше трех месяцев отсутствуют.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фертильность

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

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальные исследования по оценке влияния зидовудина и ламивудина на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. Фармакологические свойства действующих веществ не позволяют предсказать влияние препарата Зидовудин + Ламивудин на эти виды деятельности. Тем не менее, при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и работе с механизмами следует учитывать его клиническое состояние и профиль нежелательных реакций препарата Зидовудин + Ламивудин.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 Зидовудин + Ламивудин 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.

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 Зидовудин + Ламивудин пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии терапию препаратом Зидовудин + Ламивудин следует прекратить.

Масса тела и концентрация сывороточных липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались 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 ВИЧ-инфекции либо при длительной комбинированной АРТ. Частота возникновения данного явления неизвестна.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, оцененные как связанные или возможно связанные с терапией препаратом Зидовудин + Ламивудин, 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 (≥ 1/1 000 и < 1/100), редко (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), 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 метаболизма 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 симптомы.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, рвота, боль в животе или колики, диарея;

Редко: панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нечасто: транзиторное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ);

Редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, алопеция;

Редко: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: артралгия, мышечные нарушения;

Редко: рабдомиолиз.

Общие нарушения и реакции 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 в сутки) и у пациентов на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения), в частности у пациентов с числом клеток CD4 менее 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 метаболизма и питания

Часто: гиперлактатемия;

Редко: лактоацидоз при отсутствии гипоксемии, анорексия.

Психические нарушения

Редко: тревога и депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Желудочно-кишечные нарушения

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 мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: миалгия;

Нечасто: миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: учащенное мочеиспускание.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Редко: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции 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 клинических исследований (плацебо-контролируемого и открытого), показывают, что частота появления тошноты и других часто встречающихся

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

клинических нежелательных реакций стабильно снижается в течение первых нескольких недель лечения зидовудином.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Сведения о случаях передозировки комбинацией зидовудин + ламивудин ограничены. 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 малоэффективны для выведения зидовудина, но ускоряют выведение его глюкуронидного метаболита. Лечащим врачам рекомендуется обратиться к инструкциям по применению отдельных препаратов зидовудина и ламивудина для получения более подробных данных.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; комбинации противовирусных средств для лечения ВИЧ-инфекции.

Код АТХ: J05AR01

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

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

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

Фармакодинамические эффекты

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Резистентность к аналогам тимидина (таким как зидовудин) хорошо охарактеризована и происходит за счет постепенного накопления специфических мутаций в 6 кодонах (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинации мутаций в кодонах 41 и 215 или накопления по крайней мере четырех из шести мутаций. Данные 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 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*.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Результаты клинических исследований показали, что у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, комбинированная терапия зидовудином и ламивудином замедляет появление резистентных к зидовудину штаммов.

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

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

Показано, что комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ламивудин, эффективна в отношении штаммов ВИЧ с мутациями M184V, а также у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

После применения комбинации зидовудин + ламивудин максимальные значения концентрации в плазме крови (C_{max}) зидовудина и ламивудина (доверительный интервал 95 %) составляет 1,8 (1,5–2,2) мкг/мл и 1,5 (1,3–1,8) мкг/мл, соответственно. Медиана (диапазон) значений t_{max} зидовудина и ламивудина составляет 0,50 (0,25–2,00) ч и 0,75 (0,50–2,00) ч, соответственно. Степень всасывания (AUC) зидовудина и ламивудина и значения периода полувыведения после приема с пищей сходны с таковыми после приема натощак, хотя скорость всасывания (C_{max}, t_{max}) снижена. Перечисленные данные указывают на возможность применения комбинации зидовудин + ламивудин 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

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

Биотрансформация

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.

Элиминация

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

По данным исследований при внутривенном введении зидовудина средний конечный период полувыведения в плазме крови составляет 1,1 ч, а средний системный клиренс –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

1,6 л/ч/кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг, что указывает на клубочковую фильтрацию и активную канальцевую секрецию почками.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

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

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.

Дети

У детей в возрасте старше 5–6 месяцев фармакокинетические показатели зидовудина сходны с таковыми у взрослых. 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 (Css_{max}) 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 четыре раза в сутки у детей приводило к системной экспозиции (AUC_{24} = 40,0ч×мкмоль/л или 10,7 ч×мкг/мл), аналогичной таковой при применении в дозе 200 мг шесть раз в сутки у взрослых (40,7 ч×мкмоль/л или 10,9 ч×мкг/мл).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

У шести ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 13 лет оценивали фармакокинетику зидовудина в плазме крови после применения в дозе 120 мг/м^2 три раза в сутки и после перехода на дозу 180 мг/м^2 два раза в сутки. Системная экспозиция (суточные AUC и C_{max}) в плазме крови при использовании режима дозирования два раза в сутки была эквивалентна экспозиции при применении той же общей суточной дозы, разделенной на три 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. В связи с этими различиями рекомендуемая доза ламивудина у детей (в возрасте от 3 месяцев до 12 лет, с массой тела от 6 кг до 40 кг) составляет 8 мг/кг/сутки. При этой дозе будет достигнута средняя AUC_{0-12} в диапазоне примерно 3800–5300 нг×ч/мл. 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. В настоящее время ожидается появление дополнительных данных в поддержку этого заключения; доступные в настоящий момент данные не указывают на более низкую эффективность ламивудина в этой возрастной группе.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

кремния диоксид коллоидный

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

повидон К-30

целлюлоза микрокристаллическая

Пленочная оболочка таблетки

Опадрай II белый, в том числе:

поливиниловый спирт

макрогол (полиэтиленгликоль)

тальк

титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилентерефталата с крышкой из полипропилена. На банку наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся этикетку.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2025 № 3850
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

+7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зидовудин + Ламивудин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.