ЛП-№(000790)-(РГ-RU) от 03.03.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зидолам, 300 мг+150 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: зидовудин + ламивудин.

Каждая таблетка содержит 300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «H» и риской с одной стороны и «2» с другой. На поперечном разрезе – ядро 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 Зидолам должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Зидолам 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 Зидолам 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 × 10^9/л) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку коррекция дозы препарата Зидолам 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 Зидолам – ½ таблетки утром и 1 целая таблетка вечером.

Дети с массой тела от 14 до 21 кг

Рекомендуемая доза препарата Зидолам – 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 Зидолам у детей с массой тела менее 14 кг противопоказано, так как невозможно провести коррекцию доз с учетом веса ребенка.

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

Способ применения

Препарат Зидолам 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 Зидолам (зидовудина или ламивудина) следует применять отдельные препараты зидовудина и ламивудина.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к зидовудину, ламивудину или какому-либо другому компоненту препарата;
- 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 Зидолам 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).

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 Зидолам.

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.

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 Зидолам не следует применять одновременно с лекарственными препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин.

Одновременный прием ламивудина и кладрибина не рекомендуется.

Оппортунистические инфекции

Применение препарата Зидолам или любых других антиретровирусных препаратов не исключает возможность развития оппортунистических инфекций или других осложнений

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 Зидолам, необходимо тщательно контролировать гематологические показатели.

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

При развитии тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом Зидолам, 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 Зидолам коррекция дозы невозможна, таким пациентам следует назначать зидовудин и ламивудин в виде отдельных препаратов.

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

Панкреатит

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

системы (тошнота, рвота и боли в животе), неспецифическое общее недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела, респираторные симптомы (учащенное и/или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (в том числе моторная слабость).

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

Лактоацидоз обычно развивается после нескольких месяцев лечения.

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

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

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

Пациенты группы особого риска должны находиться под тщательным наблюдением.

Липоатрофия

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

Масса тела и метаболические параметры

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

Заболевания печени

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

Эффективность и безопасность препарата Зидолам не были установлены у пациентов с выраженным сопутствующими заболеваниями печени.

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

При прекращении применения препарата Зидолам 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 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. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку препарат Зидолам содержит зидовудин и ламивудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из этих компонентов по отдельности. В ходе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

клинических исследований не были выявлены клинически значимые взаимодействия 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.

Ламивудин и зидовудин существенно не метаболизируются ферментами цитохрома Р450 (например. CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), также они не ингибируют и не индуцируют данную ферментную систему. Таким образом, взаимодействие зидовудина и ламивудина с ингибиторами протеазы, ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и другими антиретровирусными лекарственными препаратами, которые метаболизируется 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		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Атовахон + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна.
Атовахон + зидовудин (750 мг два раза в сутки во время еды + 200 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 33% Атовахон: AUC ↔	
Кларитромицин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Интервал между приемом препарата Зидолам и кларитромицина должен составлять не менее 2 ч.
Кларитромицин + зидовудин (500 мг два раза в сутки + 100 мг каждые 4 ч)	Зидовудин: AUC ↓ 12%	
Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + ламивудин (160 мг + 800 мг один раз в сутки в течение 5 суток + 300 мг однократно)	Ламивудин: AUC ↑ 40% Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (ингибирование системы транспорта органических катионов)	За исключением пациентов с нарушением функции почек, коррекция дозы препарата Зидолам 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*, и токсоплазмоза, не изучено, и его следует избегать.
Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + 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 один раз в сутки + 200 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 74% (ингибирование УДФ-ГТ)	
Антимикобактериальные препараты		
Рифампицин + ламивудин	Взаимодействие не изучено	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
Рифампицин + зидовудин (600 мг один раз в сутки + 200 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↓ 48% (индуцирование УДФ-ГТ)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 три раза в сутки + 100 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 80 % (ингибирование УДФ-ГТ)	
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 коррекция дозы.
Ранитидин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
Циметидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Циметидин частично выводится путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов.	Не требуется коррекция дозы.
Циметидин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
Цитотоксические препараты		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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, но иногда может потребоваться повторное титрование дозы метадона.
Метадон + зидовудин (от 30 до 90 мг один 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 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 действия вирусной резистентности к ламивудину и эмтрицитабину опосредован мутацией одного и того же вирусного гена обратной транскриптазы (M184V), поэтому

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 сорбитолсодержащих препаратов и ламивудина. Следует рассмотреть возможность более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1 в случаях, когда невозможно избежать длительного одновременного применения этих препаратов.

Другие препараты

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

В случае применения схемы комбинированной АРТ, содержащей зидовудин, следует рассмотреть возможность замены зидовудина. Это особенно важно для пациентов с наличием в анамнезе анемии, вызванной применением зидовудина.

Сопутствующее лечение, в особенности интенсивная терапия, потенциально нефротоксическими или миелосупрессивными лекарственными препаратами (такими как: пентамидин для системного применения, дапсон, 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 Зидолам 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 плода (для каждого из препаратов – более 3000 исходов после воздействия при применении во время первого триместра, из них более 2000 исходов после воздействия при одновременном применении обоих препаратов). На основе вышеизложенных данных можно сделать вывод о том, что при применении препарата Зидолам у человека риск врожденных патологий маловероятен. Действующие вещества препарата Зидолам 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 Зидолам, 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

Ламивудин и зидовудин выделяются в грудное молоко в концентрациях, аналогичных концентрациям, обнаруженных в сыворотке крови.

На основании результатов исследования более 200 пар «мать/ребенок», получавших терапию по поводу ВИЧ-инфекции, концентрация ламивудина в сыворотке крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

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 Зидолам 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 Зидолам.

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 Зидолам 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 ламивудина и зидовудина обладает повышенной токсичностью.

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, в том числе с летальным исходом, обычно сопровождающегося тяжелой гепатомегалией со стеатозом, в ходе терапии зидовудином.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки, что было наиболее выражено в области лица, конечностей и ягодиц. Во время терапии препаратом Зидолам пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии и при подозрении на развитие липоатрофии терапию препаратом Зидолам следует прекратить.

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

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, оцененные как связанные или возможно связанные с терапией препаратом фиксированной комбинации 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* (≥1/1000 и <1/100), *редко* (≥1/10000 и <1/1000), *очень редко* (<1/10000, включая отдельные случаи). В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Ламивудин

Таблица 1.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Нейтропения и анемия (иногда в тяжелой форме), тромбоцитопения
Очень редко	Истинная эритроцитарная аплазия
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	Гиперлактатемия
Очень редко	Лактоацидоз
Нарушения со стороны нервной системы	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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	
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Таблица 2.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
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
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	выраженная гепатомегалия со стеатозом
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Нечасто	Сыпь, алопеция
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 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 сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Медицинские работники также могут сообщать о нежелательных реакциях представителю держателя регистрационного удостоверения, указанного в разделе 7.1.

4.9. Передозировка

Симптомы

Сведения о случаях передозировки препаратом Зидолам ограничены. Не выявлены какие-либо специфические симптомы или признаки острой передозировки ламивудином или зидовудином, кроме тех, которые перечислены в разделе 4.8. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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), включая 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 восприимчивые 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Существует 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*. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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%) составили 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 составила 0,50 (0,25 – 2,00) ч и 0,75 (0,50 – 2,00) ч соответственно. Степень всасывания (AUC) зидовудина и ламивудина и значения периода полувыведения после приема с пищей были сходными с таковыми после приема натощак, хотя скорость всасывания (C_{max}, t_{max}) была снижена. Полученные данные указывают на возможность применения комбинированного препарата 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 фармакокинетических характеристиках действующих веществ и характере растворения таблеток комбинированного препарата зидовудин/ламивудин *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 неизменном виде почками. Метаболические взаимодействия для ламивудина маловероятны

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Пациенты пожилого возраста

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

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} = 40,0 ч×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).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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 менее 50 мл/мин необходимо снижение дозы препарата. Было также продемонстрировано увеличение концентрации зидовудина у 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 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая;

кремния диоксид коллоидный;

магния стеарат;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

карбоксиметилкрахмал натрия.

Оболочка таблетки (Опадрай белый YS-1-7003):

гипромеллоза 2910 (Е464);

титана диоксид (Е171);

макрогол 400;

полисорбат 80.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

60 таблеток в банке полимерной для лекарственных средств, укупоренной крышкой с контролем первого вскрытия.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или импортным амортизатором. 1 банка полимерная вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт», 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

+7 (495) 981-00-88

DrugSafety-Russia@hetero.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

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

+7 (495) 981-00-88

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2025 № 5305
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зидолам доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».