Эмлазид

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с тиснением "LZD" на одной стороне и риской на другой стороне; на поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

	1 таб.
ламивудин	150 мг
зидовудин	300 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 36 мг, крахмал кукурузный - 45 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 57 мг, кремния диоксид коллоидный - 6 мг, магния стеарат - 6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 10 мг.

пленочная оболочка: гипромеллоза - 17.5 мг, макрогол 6000 - 2.03 мг, титана диоксид - 1.43 мг, тальк - 3.12 мг, метилпарагидроксибензоат - 0.2 мг, пропилпарагидроксибензоат - 0.1 мг.

60 шт. - контейнеры (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный противовирусный препарат, в состав которого входят ламивудин и зидовудин - высокоэффективные избирательные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Ламивудин является синергистом зидовудина в отношении угнетения репликации ВИЧ в культуре клеток. Оба препарата последовательно метаболизируются внутриклеточными киназами до 5'-трифосфата (ТФ). Ламивудина-ТФ и зидовудина-ТФ являются субстратами для обратной транскриптазы ВИЧ и конкурентными ингибиторами этого фермента. Однако противовирусная активность препаратов обусловлена преимущественно включением их монофосфатной формы в цепь вирусной ДНК, в результате чего происходит разрыв цепи. Трифосфаты ламивудина и зидовудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам человеческих клеток.

In vitro ламивудин демонстрирует низкую цитотоксичность по отношению к лимфоцитарным и моноцитарно-макрофагальным колониям и к ряду клеток-предшественников красного костного мозга. Таким образом, ламивудин обладает широким терапевтическим индексом.

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в 184 кодоне (M184V), расположенном рядом с активным центром обратной транскриптазы ВИЧ. Данные варианты вируса возникают как in vitro, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные режимы терапии, включающие ламивудин.

Штаммы вируса с мутацией M184V демонстрируют значительное снижение чувствительности к ламивудину и обладают меньшей репликативной активностью in vitro. Исследования, проведенные in vitro, показали, что зидовудин-

резистентные изоляты вирусов могут приобрести чувствительность к зидовудину в случае одновременного развития резистентности к ламивудину. Клиническое значение этого явления неясно.

Мутации в сайте M184V приводят к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Зидовудин и ставудин сохраняют активность в отношении ламивудин-резистентных штаммов ВИЧ-1. Абакавир сохраняет антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных штаммов ВИЧ-1, имеющих только мутацию M184V. У штаммов ВИЧ с мутациями M184V определяется не более чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину и зальцитабину; клиническое значение этого явления не установлено.

Резистентность к аналогам тимидина (таким как зидовудин) хорошо изучена и происходит в результате 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 комбинированных мутаций в кодонах 41 и 215 или накоплением, по крайней мере, четырех из шести мутаций. Данные мутации устойчивости к аналогам тимидина сами по себе не являются причиной высокой перекрестной резистентности к другим аналогам нуклеозидов, что позволяет впоследствии применять другие одобренные ингибиторы обратной транскриптазы.

Два вида мутации приводят к развитию множественной лекарственной резистентности.

В одном случае мутации происходят в 62, 75, 77, 116 и 151 позициях обратной транскриптазы ВИЧ, и во втором случае речь идет о T69S мутации с вставкой шести пар азотистых оснований в этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину, а также к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Оба вида этих мутаций значительно ограничивают терапевтические возможности при ВИЧ-инфекции.

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

По отдельности монотерапия ламивудином или зидовудином приводила к возникновению изолятов ВИЧ со сниженной чувствительностью к этим препаратам in vitro. Клинические данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия ламивудином и зидовудином задерживает появление зидовудин-резистентных штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию.

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

Ламивудин и зидовудин широко используются как компоненты комбинированной антиретровирусной терапии совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса или других классов (ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы интегразы и ингибиторы слияния).

Комбинированные режимы антиретровирусной терапии, включающие ламивудин, эффективны в лечении пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, и пациентов, у которых выделены штаммы ВИЧ с мутацией M184V.

Профилактика заражения

Международные руководства рекомендуют применение комбинации ламивудина и зидовудина в течение 1–2 ч после контакта с ВИЧ-инфицированной кровью (например, после укола иглой). В случае высокого риска заражения в схему антиретровирусной терапии должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеазы. Профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Данных об эффективности профилактического лечения после случайного заражения ВИЧ накоплено недостаточно; контролируемых исследований не проводилось. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить возможность сероконверсии.

Фармакокинетика

Прием комбинированного препарата ламивудин/зидовудин эквивалентен приему натощак ламивудина и зидовудина по отдельности.

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

После приема комбинации ламивудин/зидовудин внутрь C_{max} ламивудина и зидовудина отмечались через 0.75 (0.5-2) ч и 0.5 (0.25-2) ч и составили 1.5 (1.3-1.8) мг/мл и 1.8 (1.5-2.2) мг/мл соответственно. Степень всасывания ламивудина и зидовудина (основываясь на значении AUC) и $T_{1/2}$ после приема с пищей были сходными с показателями после приема натощак, хотя скорость всасывания несколько замедлялась.

Прием размельченных таблеток вместе с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не влияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на клинический эффект. Этот вывод сделан на основе физико-химических и фармакокинетических характеристик действующих веществ при условии, что пациент немедленно принимает 100% размельченной таблетки.

При в/в введении средний V_d для ламивудина и зидовудина составляет 1.3 и 1.6 л/кг соответственно. Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови (менее 36% сывороточного альбумина in vitro). Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34–38%. Таким образом, взаимодействие ламивудина и зидовудина с другими лекарственными препаратами посредством их замещения в местах связывания с белками маловероятно.

Установлено, что ламивудин и зидовудин проникают в ЦНС и спинномозговую жидкость. Через 2–4 ч после перорального приема отношение между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляет в среднем 0.12 и 0.5 соответственно.

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

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

$T_{1/2}$ ламивудина составляет 5–7 ч. Системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0.32 л/ч×кг, при этом почечный клиренс составляет более 70% с участием катионной транспортной системы.

При в/в введении зидовудина средний $T_{1/2}$ составляет 1.1 ч, а средний системный клиренс - 1.6 л/ч×кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0.34 л/ч×кг посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У детей в возрасте старше 5–6 мес фармакокинетические показатели зидовудина сходны с показателями у взрослых. Зидовудин хорошо всасывается из кишечника после приема препарата во всех изученных дозировках у взрослых и детей; его биодоступность составляет 60–74%, в среднем 65%. C_{max} составляет 4.45 мкМ (1.19 мкг/мл) после приема 120 мг/м^2 зидовудина в форме раствора и 7.7 мкМ (2.06 мкг/мл) после приема дозы 180 мг/м^2. Доза 180 мг/м^2 4 раза/сут приводит к такой же системной экспозиции у детей (AUC_{24} 10.7 ч×мкг/мл), как и прием 200 мг 6 раз/сут у взрослых (AUC_{24} 10.9 ч×мкг/мл).

В исследовании у шести ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 13 лет оценивалась фармакокинетика зидовудина после приема 120 мг/м^2 3 раза/сут и после перехода на дозу 180 мг/м^2 2 раза/сут. Системная экспозиция (AUC и C_{max}) в плазме была сходной при двукратном и трехкратном режиме дозирования (суточная доза та же).

В целом, фармакокинетика ламивудина у детей сходна с фармакокинетикой у взрослых пациентов. Однако абсолютная биодоступность (примерно 55–65%) была снижена у детей в возрасте до 12 лет. Системный клиренс у детей выше, чем у взрослых, и склонен к снижению по мере взросления, достигая показателей, как у взрослых, к 12 годам. Принимая во внимание эти различия, рекомендуемая доза ламивудина у детей (в возрасте от 3 мес до 12 лет с массой тела от 6 кг до 40 кг) составляет 8 мг/кг/сут. После приема этой дозы AUC_{0-12} достигает 3800–5300 нг×ч/мл. Последние данные свидетельствуют о том, что экспозиция у детей в возрасте от 2 до 6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами.

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

Снижение глюкуронизации у пациентов с нарушением функции печени вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию зидовудина. Коррекция дозы требуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Показания к применению:

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей с массой тела не менее 14 кг с прогрессирующим иммунодефицитом (содержание $CD4^+$-клеток менее 500 в 1 мм^3).

Относится к болезням:

- ВИЧ-инфекция
- Инфекции

Противопоказания:

Тяжелая степень нейтропении (число нейтрофилов менее 0.75×10^9/л) или анемии (гемоглобин менее 75 г/л или 4.65 ммоль/л); повышенная чувствительность к ламивудину, зидовудину или какому-либо другому компоненту препарата.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Для обеспечения точности дозирования таблетки необходимо проглатывать целиком. Для тех пациентов, у которых имеются трудности с проглатыванием, рекомендуется дробить таблетки и добавлять их к небольшому количеству полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

Лечение препаратом должен проводить врач, имеющий опыт терапии ВИЧ-инфекции.

Рекомендуемая доза препарата для **взрослых и подростков с массой тела не менее 30 кг** составляет 1 таб. 2 раза/сут; для **детей с массой тела от 21 до 30 кг** - по 0.5 таб. утром плюс 1 таб. вечером; для **детей с массой тела от 14 до 21 кг** - по 1/2 таб. 2 раза/сут.

Детям с массой тела менее 14 кг, а также в тех случаях, когда необходимо снизить дозу препарата или отменить один из его компонентов (ламивудин или зидовудин), следует применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Поскольку **пациентам с нарушением функции почек (КК менее 50 мл/мин)** необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, рекомендуется назначать им отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

У **пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени** рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. У **пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции печени** препарат следует применять с осторожностью.

При снижении содержания гемоглобина менее 9 г/дл (5.59 ммоль/л) или нейтропении (число нейтрофилов менее 1.0×10^9/л) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При применении комбинированного препарата невозможно индивидуально подобрать дозы ламивудина и зидовудина, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Побочное действие:

Лечение ВИЧ-инфекции ламивудином и зидовудином в виде монотерапии или в виде комбинации этих препаратов может вызывать побочные эффекты. В отношении многих побочных эффектов неизвестно, обусловлены ли они ламивудином, зидовудином, широким спектром иных препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются следствием основного заболевания. В состав препарата входят ламивудин и зидовудин, поэтому он может вызывать побочные эффекты, характерные для каждого из этих компонентов.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1 /1000 и <1/100); редко (≥1/10 000 и <1/1000); очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи).

Ламивудин

Со стороны системы кроветворения: нечасто - нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко - истинная эритроцитарная аплазия.

Аллергические реакции: редко - ангионевротический отек.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперлактатемия; редко - лактацидоз; перераспределение/накопление жировой ткани (частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов).

Со стороны нервной системы: часто **-** головная боль; очень редко - парестезии, имеются сообщения о периферической невропатии.

Со стороны дыхательной системы: часто - кашель.

Со стороны пищеварительной системы: часто **-** тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея; нечасто - транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ); редко - панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы, гепатит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто **-** сыпь, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: часто **-** артралгия, мышечные нарушения; редко - рабдомиолиз.

Прочие: часто **-** усталость, общее недомогание, лихорадка.

Зидовудин

Со стороны системы кроветворения: часто **-** анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения и

лейкопения. Эти побочные эффекты чаще возникают при применении зидовудина в высоких дозах (1200–1500 мг/сут), у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения) и, в частности, у пациентов с числом клеток $CD4^+$ менее 100/мкл. У некоторых пациентов необходимо снижать дозу зидовудина вплоть до отмены. Нейтропения возникает чаще у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, уровень гемоглобина и уровень витамина B_{12} в сыворотке снижены в момент начала лечения зидовудином. Нечасто - тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга); редко - истинная эритроцитарная аплазия; очень редко - апластическая анемия.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперлактатемия; редко - лактацидоз, анорексия; перераспределение/накопление жировой ткани (частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов).

Со стороны психики: редко - тревога и депрессия.

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

Со стороны органа зрения: частота неизвестна - макулярный отек, амблиопия, фотофобия.

Со стороны органа слуха: вертиго, потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - кардиомиопатия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка; редко - кашель.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота; часто - рвота, боль в животе и диарея, повышение активности печеночных ферментов и концентрации билирубина; нечасто - метеоризм; редко - пигментация слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, диспепсия, панкреатит, поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто - сыпь и зуд; редко - пигментация ногтей и кожи, потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия; нечасто - миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - учащенное мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: редко - гинекомастия.

Аллергические реакции: редко - крапивница.

Прочие: часто - общее недомогание; нечасто - лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения; редко - озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не рекомендуется применять препарат в первые 3 месяца беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

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

У новорожденных и младенцев, которые во время беременности матери или родов подвергались воздействию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, отмечено незначительное транзиторное повышение концентрации лактата в крови. Имеются также редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадков и другой неврологической патологии.

В целом, для детей, матери которых во время беременности принимали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, польза от снижения риска вертикальной передачи ВИЧ, очевидно, превышает опасность, связанную с побочными эффектами этих препаратов.

ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется грудное вскармливание в целях профилактики вертикальной передачи ВИЧ. Поскольку ламивудин, зидовудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание запрещено.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Поскольку препарат содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любое взаимодействие, характерное для каждого из его компонентов. Вероятность метаболического взаимодействия с ламивудином невелика, т.к. только небольшая часть введенного препарата подвергается метаболизму и связывается с белками плазмы, а препарат почти полностью выводится почками в неизмененном виде. Зидовудин также в небольшой степени связывается с белками плазмы, но элиминируется преимущественно посредством печеночного метаболизма до неактивного глюкуронида. Препараты с преимущественным печеночным метаболизмом, особенно посредством глюкуронизации, потенциально могут угнетать метаболизм зидовудина.

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

Взаимодействие, обусловленное наличием ламивудина

Ламивудин преимущественно выводится с помощью органических катионов транспортной системы, соответственно, следует помнить о возможности взаимодействия комбинации зидовудин+ламивудин с лекарственными средствами, имеющими тот же путь выведения.

Одновременный прием ламивудина и *триметоприма* (одного из компонентов препарата ко-тримоксазол) приводит к повышению концентрации ламивудина в плазме на 40% при приеме этого препарата в терапевтических дозах. Однако пациентам с нормальной функцией почек индивидуального подбора дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ко-тримоксазола и комбинации зидовудин+ламивудин у пациентов с почечной недостаточностью. Совместное применение ламивудина и ко-тримоксазола в высоких дозах для лечения пневмоцистной пневмонии и тоскоплазмоза не изучалось и его следует избегать.

Ламивудин может угнетать внутриклеточное фосфорилирование *залцитабина* при одновременном применении. Таким образом, не рекомендуется применять препарат в комбинации с залцитабином.

Из-за сходства ламивудина с *эмтрицитабином* применение данной комбинации препаратов для терапии ВИЧ-инфекции не рекомендуется.

Клинически значимое взаимодействие с *ранитидином* маловероятно. Ранитидин лишь частично выводится почечной системой транспорта органических катионов. Коррекция доз препаратов не требуется.

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

Взаимодействие, обусловленное наличием зидовудина

Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику *атоваквона*. Однако фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что атоваквон снижает степень метаболизма зидовудина до его глюкуронида (в равновесном состоянии AUC зидовудина увеличивается на 33%, C_{max} в плазме глюкуронида снижается на 19%). При назначении зидовудина в дозах от 500–600 мг/сут и сопутствующего 3-недельного курса лечения острой пневмоцистной пневмонии атоваквоном увеличение частоты побочных реакций, связанных с повышенной концентрацией зидовудина в плазме, маловероятно. При необходимости более длительного сочетанного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

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

У некоторых пациентов, получавших зидовудин в сочетании с *фенитоином*, было выявлено снижение концентрации фенитоина в крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости контролировать концентрации фенитоина в крови у пациентов, которые одновременно принимают комбинацию зидовудин+ламивудин и фенитоин.

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

Ограниченные данные показывают, что при сочетанном приеме зидовудина и *рифампицина* AUC зидовудина уменьшается на 48±34%. Однако клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

Зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилирования *ставудина* при их одновременном применении. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение ставудина и комбинации зидовудин+ламивудин.

Нуклеозидные аналоги, нарушающие репликацию ДНК, такие как *рибавирин*, могут in vitro снижать противовирусную активность зидовудина. Одновременное применение таких лекарственных средств с зидовудином не рекомендуется. Наблюдалось нарастание анемии, вызванной рибавирином при включении зидовудина в комплексную терапию ВИЧ-инфекции. Не рекомендуется применять зидовудин в сочетании с рибавирином в связи с увеличением риска развития анемии.

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

При одновременном применении с *флуконазолом* наблюдается увеличение AUC зидовудина на 74% за счет ингибирования УДФ-глюкуронозилтрансферазы. С учетом ограниченных данных клиническая значимость неизвестна. Необходим контроль токсических эффектов зидовудина.

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

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

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

Т.к. у некоторых пациентов, несмотря на применение комбинации зидовудин+ламивудин, могут развиться оппортунистические инфекции, может потребоваться назначение дополнительной терапии с целью профилактики инфекций. Для такой профилактики применяют ко-тримоксазол, пентамидин в форме аэрозоля, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют об отсутствии выраженного увеличения частоты побочных эффектов зидовудина при его применении одновременно с этими препаратами.

Особые указания и меры предосторожности:

При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Врачам следует руководствоваться информацией по применению этих препаратов.

Несмотря на прием комбинации зидовудин+ламивудин или любого другого антиретровирусного препарата, у пациентов могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в т.ч. комбинацией зидовудин+ламивудин, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Необходимо предупредить пациентов о возможном взаимодействии препарата с другими препаратами при их сопутствующем приеме.

У пациентов, получающих зидовудин, возможно развитие анемии, нейтропении и лейкопении (обычно вторичной за счет нейтропении). Эти явления чаще наблюдаются при назначении зидовудина в высоких дозах (1200–1500 мг/сут) у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции при сниженном костномозговом резерве до начала лечения. Поэтому в период лечения препаратом необходимо проводить тщательный контроль гематологических показателей. Указанные гематологические изменения обычно появляются не раньше, чем через 4–6 недель от начала терапии.

У пациентов с поздней стадией клинически выраженной ВИЧ-инфекции показатели крови рекомендуется контролировать не реже 1 раза в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем - не реже 1 раза в месяц. У пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции побочные эффекты со стороны системы крови отмечаются редко. В данной ситуации общий анализ крови можно делать реже, ориентируясь на общее состояние пациентов, например один раз в 1–3 мес. Может потребоваться специальный подбор дозы зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например, при уровне гемоглобина менее 9 г/дл (5.59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов менее 1×10^9/л. Поскольку индивидуально подобрать дозу препарата невозможно, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

При появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение активности биохимических маркеров) лечение препаратом необходимо немедленно прекратить.

Аналоги нуклеозидов следует применять с осторожностью у всех пациентов (особенно тучных женщин) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболеваний печени и жировой дистрофии

печени (включая некоторые лекарственные препараты и этанол). Повышенному риску подвергаются пациенты с коинфекцией гепатитом С, получающие терапию препаратами интерферона альфа и рибавирина. Применение аналогов нуклеозидов следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактацидоза или гепатотоксичности (включая гепатомегалию и стеатоз, даже в отсутствие значительного повышения активности аминотрансфераз).

У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, возникает перераспределение/накопление жировой ткани, включая центральный тип ожирения, дорсоцервикальное отложение жира ("горб буйвола"), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Перечисленные симптомы у пациентов могут наблюдаться вместе или по отдельности. Хотя один или несколько из перечисленных выше побочных эффектов, связанных с общим синдромом, который часто относят к липодистрофии, могут вызывать все препараты, относящиеся к ингибиторам протеазы и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в отношении способности вызывать эти побочные эффекты. Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию; например стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно, сипергичную роль. Отдаленные последствия указанных побочных эффектов в настоящее время неизвестны. Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физикальных признаков перераспределения жировой ткани. Следует определять концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

При применении комбинации зидовудин+ламивудин и другой антиретровирусной терапии возможность развития оппортунистических инфекций сохраняется. Поэтому пациенты должны находиться под наблюдением специалиста по лечению ВИЧ-инфекции. В начале лечения антиретровирусными средствами ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно обострение воспалительного процесса на фоне асимптоматической или резидуальной оппортунистической инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала проведения антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмоцистная пневмония. Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

На фоне синдрома иммунного восстановления возможно также формирование аутоиммунных заболеваний (болезнь Грейвса, полимиозит, синдром Гийена-Барре). Время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение. В случае появления мышечной слабости, дрожи, тремора, гиперактивности пациентам рекомендуется незамедлительно уведомить лечащего врача.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, обусловленным хроническим гепатитом В, поскольку в редких случаях возможно обострение гепатита при отмене ламивудина. Необходимо проводить мониторинг функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В в течение 4 месяцев после отмены препарата.

Риск серьезных, вплоть до летальных, осложнений со стороны печени повышается у пациентов с гепатитом В или С. Пациенты с предшествовавшими заболеваниями печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенный риск нарушений функции печени на фоне комбинированной антиретровирусной терапии и нуждаются в наблюдении в соответствии с принятыми стандартами. При очевидном ухудшении течения заболевания печени у данной группы пациентов необходимо принять решение о перерыве или прекращении терапии.

Усугубление анемии наблюдалось при сочетанном приеме рибавирина и зидовудина, хотя механизм развития этого явления остается неясным. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение рибавирина и зидовудина, особенно у пациентов с зидовудин-индуцированной анемией в анамнезе. В этих случаях рекомендуется рассмотреть возможность смены режима антиретровирусной терапии с целью отмены зидовудина.

Развитие остеонекроза обусловлено действием множества факторов (в т.ч. прием ГКС, злоупотребление алкоголем, выраженная иммуносупрессия, высокий ИМТ), в частности, случаи остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с поздними стадиями ВИЧ и/или длительной комбинированной антиретровирусной терапией. Данной категории пациентов следует рекомендовать обратиться к специалисту в случае появления суставных болей, скованности и тугоподвижности в суставах.

Аналоги нуклеотидов и нуклеозидов проявляют способность вызвать митохондриальные повреждения in vitro и in vivo. Имеются данные о развитии митохондриальных дисфункций у ВИЧ-негативных младенцев, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в период внутриутробного развития и/или постнатально. Были зарегистрированы следующие нежелательные явления: гематологические нарушения - анемия, нейтропения; метаболические нарушения - повышение концентрации лактата и липазы. Данные явления в основном носили транзиторный характер. Отмечались отдаленные неврологические проявления (гипертонус, судорожный синдром, поведенческие расстройства). В настоящий момент неизвестно, являются ли неврологические нарушения стойкими или транзиторными. Дети, подвергавшиеся воздействию аналогов нуклеотидов и нуклеозидов в период внутриутробного развития, в случаях проявления соответствующей симптоматики нуждаются в клиническом наблюдении и обследовании для диагностики митохондриальной дисфункции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не проводилось специального изучения влияния ламивудина и зидовудина на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Фармакологические свойства этих препаратов свидетельствуют о низкой вероятности такого

влияния. Следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов ламивудина и зидовудина.

Источник: http://drugs.thead.ru/Emlazid