

Зидолам



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, капсуловидные, с гравировкой "Н" и риской с одной стороны и "2" с другой; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
ламивудин	150 мг
зидовудин	300 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 258.75 мг, кремния диоксид коллоидный - 3.75 мг, магния стеарат - 7.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 30 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай белый YS-1-7003 - 15 мг, в т. ч. гипромеллоза 2910 (E 464) - 59.75%, титана диоксид (E 171) - 31.25%, макрогол 400 - 8%, полисорбат 80 (E 433) - 1%.

60 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, капсуловидные, с гравировкой "Н" и риской с одной стороны и "2" с другой; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
ламивудин	150 мг
зидовудин	300 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 258.75 мг, кремния диоксид коллоидный - 3.75 мг, магния стеарат - 7.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 30 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай белый YS-1-7003 - 15 мг, в т. ч. гипромеллоза 2910 (E 464) - 59.75%, титана диоксид (E 171) - 31.25%, макрогол 400 - 8%, полисорбат 80 (E 433) - 1%.

60 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

Ламивудин и зидовудин являются высокоэффективными избирательными ингибиторами 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) 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 M184V мутацией демонстрируют значительное снижение чувствительности к ламивудину и показывают меньшую репликативную активность *in vitro*.

Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что зидовудин-резистентные изоляты вирусов могут развить чувствительность к зидовудину, если они приобретут резистентность 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 ВИЧ (НИОТ). 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 или 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 - T69S мутации с вставкой 6-и пар азотистых оснований в данной 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 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 (АРТ).

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 терапии совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или других классов (ингибиторы протеазы ВИЧ [ИП], ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [ННИОТ], ингибиторы интегразы и ингибиторы слияния). Комбинированные режимы антиретровирусной терапии, включающие ламивудин эффективны в лечении пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, и пациентов, у которых выделены штаммы ВИЧ с мутацией M184V.

Профилактика заражения: Международные руководства рекомендуют применение комбинации ламивудина и зидовудина в течение 1-2 часов 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 следует 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

Всасывание

Ламивудин и зидовудин хорошо всасываются из кишечника. У взрослых после приема внутрь биодоступность ламивудина составляет 80-85%, а зидовудина - 60-70%. После приема препарата Зидолам внутрь C_{max} ламивудина и зидовудина отмечались через 0,75 (0,50-2,00) ч и 0,50 (0,25-2,00) ч и составили 1,5 (1,3-1,8) мкг/мл и 1,8 (1,5-2,2) мкг/мл соответственно.

Степень всасывания ламивудина и зидовудина (основываясь на значении AUC площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время") и $T_{1/2}$ после приема с пищей были сходными с показателями после приема натощак,

хотя скорость всасывания несколько замедлялась.

Распределение

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 на белках маловероятно. Установлено, что ламивудин и зидовудин проникают в ЦНС и спинномозговую жидкость. Через 2-4 ч после перорального приема отношения между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляют в среднем 0,12 и 0,5 соответственно.

Метаболизм

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

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

Выведение

$T_{1/2}$ ламивудина составляет 5-7 ч. Системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/ч/кг, при этом почечный клиренс составляет более 70% с участием катионной транспортной системы. Почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в почках.

Особые группы пациентов

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

Пациенты детского возраста. В целом, фармакокинетика ламивудина у детей сходна с фармакокинетикой у взрослых пациентов. Однако абсолютная биодоступность (примерно 55-65%) была снижена у детей в возрасте младше 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. 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.

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

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

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

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 мм³).

Относится к болезням:

- [Инфекции](#)

Противопоказания:

- гиперчувствительность к ламивудину, зидовудину или какому-либо другому компоненту этого препарата;
- нейтропения (менее $0,75 \times 10^9$ /л), анемия (гемоглобин менее 7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л);
- дети с массой тела менее 14 кг;

- лактация;
- нарушение функции почек при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин (для данной лекарственной формы);
- тяжелая степень нарушения функции печени (для данной лекарственной формы).

С осторожностью:

Гепатомегалия, гепатит, цирроз печени, факторы риска, предрасполагающие к поражению печени, легкая и средняя степень нарушения функции печени, ожирение, панкреатит (в том числе в анамнезе), периферическая нейропатия (в том числе в анамнезе), пожилой возраст, угнетение костномозгового кроветворения, дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты, нейтропения/лейкопения (число нейтрофилов $0,75 \times 10^9/\text{л}$ или 750-1000/мкл), анемия (гемоглобин 7,5 г/дл).

Способ применения и дозы:

Препарат Зидолам принимается внутрь, независимо от приема пищи.

Лечение Зидоламом должны проводить врачи, имеющие опыт терапии ВИЧ-инфекции. Для обеспечения точности дозирования таблетки необходимо проглатывать целиком. Для тех пациентов, у которых имеются трудности с проглатыванием, рекомендуется деление и крошение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

Взрослые и подростки с массой тела не менее 30 кг:

Рекомендуемая доза препарата Зидолам - по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Дети с массой тела от 21 до 30 кг:

Рекомендуемая доза препарата Зидолам - по 1/2 таблетки утром плюс 1 таблетка вечером.

Дети с массой тела от 14 до 21 кг:

Рекомендуемая доза препарата Зидолам - по 1/2 таблетки 2 раза в сутки.

В тех случаях, когда необходимо снизить дозу препарата Зидолам, уменьшить дозу или отменить один из его компонентов (ламивудин или зидовудин), можно применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Пациенты пожилого возраста

Специфических данных по применению Зидолама у лиц пожилого возраста нет. Однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, например изменения гематологических показателей и нарушение функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с гематологическими побочными эффектами

При снижении содержания гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или нейтропении (число нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При применении препарата Зидолам 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 Зидолам входят ламивудин и зидовудин, и поэтому

Зидолам

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

он может вызывать побочные эффекты, характерные для каждого из этих ингредиентов.

В настоящее время нет данных о том, что комбинация ламивудина и зидовудина обладает аддитивной токсичностью.

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с развитием метаболических нарушений таких как: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи).

Ламивудин

Со стороны кроветворной и лимфатической системы:

Нечасто: нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Очень редко: истинная эритроцитарная аплазия.

Со стороны обмена веществ и питания:

Часто: гиперлактатемия.

Редко: лактат-ацидоз.

Перераспределение/накопление жировой ткани: частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, бессонница.

Очень редко: парестезии, имеются сообщения о периферической нейропатии, однако ее связь с терапией ламивудином не известна.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: кашель, назальные симптомы.

Со стороны ЖКТ:

Часто: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея.

Редко: панкреатит, связь которого с лечением ламивудином не установлена. Повышение активности сывороточной амилазы.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

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

Редко: гепатит.

Со стороны кожи и ПЖК:

Часто: сыпь, алопеция.

Редко: Отек Квинке.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

Часто: артралгия, мышечные нарушения.

Редко: рабдомиолиз.

Общие и местные реакции:

Часто: усталость, общее недомогание, лихорадка.

Зидовудин

Со стороны кроветворной и лимфатической системы:

Часто: анемия (может потребоваться переливания крови), нейтропения и лейкопения. Эти побочные эффекты чаще возникают при использовании высоких доз зидовудина (1200-1500 мг в сутки), у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-

Зидолам

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения) и, в частности, у пациентов с числом клеток CD4⁺ менее 100 в 1 мм³. У некоторых пациентов необходимо снижать дозу зидовудина вплоть до отмены. Нейтропения возникает чаще у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, содержание гемоглобина и содержание витамина В₁₂ 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 и питания:

Часто: гиперлактатемия.

Редко: лактат-ацидоз в отсутствии гипоксемии, анорексия.

Перераспределение/накопление жировой ткани: частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в том числе 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, спутанность сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Редко: кардиомиопатия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: одышка.

Редко: кашель, ринит, синусит, гриппоподобный синдром.

Со стороны ЖКТ:

Очень часто: тошнота.

Часто: рвота, боль в животе и диарея.

Нечасто: метеоризм.

Редко: пигментация слизистой оболочки рта, извращение вкуса, анорексия, диспепсия, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: повышение активности печеночных ферментов и содержания билирубина.

Редко: поражения печени такие, как тяжелая гепатомегалия со стеатозом.

Со стороны кожи и ПЖК:

Нечасто: сыпь и зуд.

Редко: пигментация ногтей и кожи, крапивница и потливость.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

Часто: миалгия.

Нечасто: миопатия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Редко: учащенное мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Редко: гинекомастия.

Общие и местные реакции:

Часто: общее недомогание.

Нечасто: лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения, ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Редко: озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром.

Передозировка:

Симптомы:

Сведений о случаях передозировки препарата Зидолам нет. Каких-либо специфических симптомов не выявлено при острой передозировке ламивудина и зидовудина, кроме тех, которые перечислены в разделе «Побочное действие».

Лечение:

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Фертильность

Данные о влиянии ламивудина и зидовудина на фертильность у женщин отсутствуют. Зидовудин не влияет на количество, морфологию и подвижность сперматозоидов у мужчин.

Беременность

Не рекомендуется применять Зидолам в первые 3 месяца беременности, если только ожидаемая польза для матери не превышает вероятный 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, Зидолам 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 или родов подвергались воздействию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, отмечено незначительное транзитное повышение содержания сывороточного лактата. Имеются также редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадков и другой неврологической патологии.

Причинно-следственная связь возникновения этих патологических состояний с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы во время беременности не установлена.

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

Лактация

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

почти полностью выводится почками в неизменном виде.

Зидовудин тоже в небольшой степени связывается с белками плазмы, но элиминируется преимущественно посредством печеночного метаболизма до неактивного глюкуроида. Препараты с преимущественным печеночным метаболизмом, особенно посредством глюкуронизации, потенциально могут угнетать метаболизм зидовудина.

Ниже перечислены некоторые лекарственные средства, представляющие классы препаратов, которые необходимо применять с осторожностью на фоне терапии препаратом Зидолам.

Взаимодействия с участием ламивудина:

Ламивудин преимущественно выводится с помощью катионной транспортной системы, соответственно, следует помнить о возможности взаимодействия препарата Зидолам с теми лекарственными средствами, имеющими тот же путь выведения.

Триметоприм: одновременный прием ламивудина и комбинации триметоприма и сульфаметоксазола (160 мг + 800 мг, 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 препарата Зидолам у пациентов с почечной недостаточностью. Эффект совместного назначения ламивудина и высоких доз ко-тримоксазола для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза не изучался.

Зальцитабин: ламивудин может угнетать внутриклеточное фосфорилирование зальцитабина при одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется применять препарат Зидолам в комбинации с зальцитабином.

Взаимодействия с участием зидовудина:

Атовахон: зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику атовахона. Однако, фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что атовахон снижает степень метаболизма зидовудина до его глюкуроида (в равновесном состоянии площадь под фармакокинетической кривой (AUC) зидовудина увеличивается на 33%, максимальная концентрация в плазме глюкуроида снижается на 19%). При назначении зидовудина в дозах от 500-600 мг/сут. и сопутствующего 3-недельного курса лечения острой пневмоцистной пневмонии атовахоном 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.

Кларитромицин: всасывание зидовудина снижается при одновременном приеме таблеток кларитромицина. Необходимо соблюдать интервал между приемами кларитромицина и зидовудина как минимум в 2 часа.

Ламивудин: Одновременный прием зидовудина и ламивудина приводит к повышению на 13% времени воздействия зидовудина и к увеличению на 28% его максимальных концентраций в плазме. Однако, при этом общая экспозиция зидовудина (AUC) значительно не меняется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

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

Пробенецид: по некоторым данным, пробенецид увеличивает $T_{1/2}$ зидовудина и площадь под фармакокинетической кривой в результате угнетения образования глюкуроида. В присутствии пробенецида снижается почечная экскреция глюкуроида и, возможно, самого зидовудина.

Рифампицин: ограниченные данные показывают, что при сочетании приеме зидовудина и рифампицина уменьшается AUC зидовудина на $48\pm 34\%$. Однако клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

Ставудин: зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилирования ставудина при их одновременном применении. Таким образом, не рекомендуется совместное применение комбинации ставудина и препарата Зидолам.

Другие препараты: ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон и инозин пранобекс могут изменять метаболизм зидовудина в результате конкурентного ингибирования процесса глюкуронизации или непосредственного подавления метаболизма зидовудина микросомальными ферментами печени. Перед назначением этих препаратов в сочетании с препаратом Зидолам, особенно для длительного лечения, необходимо оценить возможные лекарственные взаимодействия.

Одновременное применение, особенно для терапии острых состояний, зидовудина и потенциально нефротоксичных или миелосупрессивных препаратов (например, системное введение пентамидина, дапсона, пириметамина, ко-

тримоксазола, амфотерицина В, флуцитозина, ганцикловира, интерферона $\alpha 2\beta$, винкристина, винбластина и доксорубицина) также может повышать риск побочных эффектов зидовудина. При одновременном назначении препарата Зидолам и любого из этих препаратов следует тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели и при необходимости снижать дозу одного или нескольких препаратов.

Так как у некоторых пациентов, несмотря на прием препарата Зидолам могут развиваться оппортунистические инфекции, может потребоваться назначение дополнительной антимикробной терапии с целью их профилактики. Для такой профилактики применяют ко-тримоксазол, пентамидин в форме аэрозоля, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии выраженного увеличения частоты побочных эффектов зидовудина при его применении одновременно с этими препаратами.

При одновременном применении Зидолама с флуконазолом, фенобарбиталом и вальпроевой кислотой рекомендуется контролировать токсическое действие зидовудина. Клинически значимые взаимодействия между препаратом Зидолам и ранитидином/циметидином маловероятны. Эти препараты выводятся почечной транспортной системой органических катионов. Коррекции доз не требуется.

Не рекомендуется одновременное применение кладрибина и ламивудина из-за возможного ингибирования ламивудином внутриклеточного фосфорилирования кладрибина.

Нуклеозидные аналоги, нарушающие репликацию ДНК, такие как рибавирин, могут *in vitro* снижать противовирусную активность зидовудина. Одновременное применение таких лекарственных средств с зидовудином не рекомендуется. Одновременное применение зидовудина и доксорубицина не рекомендуется из-за взаимного ослабления активности каждого из лекарственных средств *in vitro*.

При одновременном применении ламивудина и интерферона альфа с рибавирином или без рибавирина и у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-1 и гепатита С не было отмечено доказательств фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий (например, потери вирусологической активности анти ВИЧ-1/гепатит С), однако у таких пациентов отмечено развитие печеночной недостаточности (некоторые случаи со смертельным исходом).

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. Пациенты должны быть предупреждены о возможных последствиях, связанных с совместным применением других препаратов без назначения врача.

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

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

Гематологические нарушения

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

Может потребоваться специальный подбор дозы зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом Зидолам, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например при содержании гемоглобина менее 9 г/дл (5,9 ммоль/л) или количестве нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$ /л. Поскольку индивидуально подобрать дозу Зидолама невозможно, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Панкреатит

У пациентов, принимавших ламивудин и зидовудин, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или основным заболеванием - ВИЧ-инфекцией. Лечение препаратом Зидолам необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота

или повышение содержания биохимических маркеров). Следует прекратить прием препарата Зидолам до исключения диагноза панкреатит.

Лактат-ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

У пациентов, принимавших антиретровирусные препараты - аналоги нуклеозидов, в виде монотерапии или в комбинации, в том числе ламивудин и зидовудин, описаны редкие, но с возможным летальным исходом, случаи лактат-ацидоза при отсутствии гипоксии и выраженной гепатомегалии с жировой дистрофией печени. Большинство случаев регистрировалось у женщин. Клинические симптомы лактат-ацидоза включают общую слабость, потерю аппетита и стремительную необъяснимую потерю веса, желудочно-кишечные и дыхательные нарушения (одышка и учащенное дыхание). Препарат Зидолам следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска поражения печени. Прием препарата следует приостановить у пациентов с клиническими и лабораторными симптомами лактат-ацидоза или гепатотоксичности (включая гепатомегалию и стеатоз, даже в отсутствии повышения активности трансаминаз).

Митохондриальная дисфункция

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги обратной транскриптазы ВИЧ продемонстрировали *in vitro* и *in vivo* различную степень повреждения митохондрий. Основными из нежелательных явлений являются гематологические нарушения (анемия, нейтропения), метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти состояния носят временный характер. С более поздним началом были зарегистрированы неврологические нарушения (гипертония, судороги, нарушения поведения), являются ли данные неврологические нарушения временными или постоянными в настоящее время неизвестно.

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки

У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, возникает перераспределение и/или накопление жировой ткани, включая центральный тип ожирения, дорсоцервикальное отложение жира ("горб буйвола"), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение содержания 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 классов ингибиторов протеазы ВИЧ (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ), данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти побочные эффекты. Синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию: например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно синергичную роль.

Отдаленные последствия указанных побочных эффектов в настоящее время неизвестны. Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физикальных признаков перераспределения жировой ткани. Следует определять уровни сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

Синдром восстановления иммунитета

В начале лечения антиретровирусными средствами ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно обострение воспалительного процесса на фоне бессимптомной оппортунистической инфекции или ее остаточных явлений, 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. Например: цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или фокальная микобактериальная инфекция и пневмоцистная пневмония (*P. Carinii*). Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и при необходимости начинать лечение.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность зидовудина не была установлена у больных с выраженным заболеванием печени.

Ко-инфекция ВИЧ и вирусного гепатита В

Результаты клинических исследований и пострегистрационные данные свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В при отмене препарата Зидолам возникают клинические и лабораторные признаки обострения гепатита, которые могут иметь тяжелые последствия для пациентов с декомпенсацией функции печени. В случае отмены препарата Зидолам у пациентов с ко-инфекцией вирусного гепатита В необходимо периодически проводить мониторинг как функции печени, так и маркеров репликации вируса гепатита В (в течение 4 месяцев).

Пациенты с уже существующей дисфункцией печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенный риск возникновения нарушения функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной практикой. Если есть доказательства ухудшения

заболевания печени у таких пациентов, необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения.

Ко-инфекция ВИЧ и вирусного гепатита С

Усугубление анемии наблюдалось при сочетании 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.

Остеонекроз

Этиология остеонекроза считается многофакторной (в том числе применение кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелые иммунодефициты, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и/или долгосрочном применении комбинированной антиретровирусной терапии (АРВТ). Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах, тугоподвижность суставов или трудности в движении.

Зидолам не следует принимать с любыми другими лекарственными продуктами, содержащими ламивудин или лекарственные продукты, содержащие эмтрицитабин.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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.

При нарушениях функции почек

Препарат противопоказан пациентам с нарушением функции почек при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин (для данной лекарственной формы).

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени (для данной лекарственной формы).

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан детям с массой тела менее 14 кг.

Условия хранения:

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Zidolam>