

Редко: гинекомастия.
Общие расстройства и нарушения в месте введения
Часто: общее недомогание.

Исход: лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения.
Данные: озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром.
Данные, полученные в ходе двух клинических исследований (пlacebo-контролируемого и открытого), показывают, что частота появления тошноты и других часто встречающихся клинических нежелательных реакций стабильно снижается в течение первых нескольких недель лечения зидовудина.

Передозировка
Симптомы
Сведения о случаях передозировки препаратом ограничены. Не выявлены какие-либо специфические симптомы или признаки острой передозировки ламивудином или зидовудин, кроме тех, которые перечислены в разделе «Обочное действие». Ни один из зарегистрированных случаев не сопровождался летальным исходом, состояние всех пациентов нормализовалось.

Лечение
В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением врача с целью выявления признаков токсического действия препарата, при необходимости проводить 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 глюкуронового метаболита. Лечение врачам рекомендуется обратиться к инструкциям по применению отдельных препаратов зидовудина и ламивудина для получения более подробных данных.

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

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

Зидовудин и ламивудин существенно не метаболизируются ферментами цитохрома P450 (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, нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и другими антиретровирусными лекарственными препаратами, которые метаболизируются основными ферментами P450, маловероятно.
Исследования лекарственных взаимодействий были проведены только с участием взрослых пациентов. Представленный ниже перечень взаимодействий при лечении 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	<i>In vitro</i> антагонизм активности против ВИЧ между ставудин и зидовудин может привести к уменьшению эффективности обоих препаратов.	
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Атовазон + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна.
Атовазон + зидовудин (750 мг два раза в сутки во время еды + 200 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 33 % Атовазон: AUC ↔	

Кларитромицин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Интервал между приемом препарата Дизаверок 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 + сульфаметоксозол (ко- тримоксазол) + ламивудин (160 мг + 800 мг один раз в сутки в течение 5 суток + 300 мг однократно)	Ламивудин: AUC ↑ 40 % Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксозол: AUC ↔ (ингибирование системы транспорта органических катионов)	За исключением пациентов с нарушением функции почек, коррекция дозы препарата Дизаверок не требуется. В случае, если одновременное применение ко- тримоксазола является оправданным, пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Совместное применение с высокими дозами триметоприма + сульфаметоксозола для лечения пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>P. carinii</i>), и токсоплазмоза, не изучено, и его следует избегать.
Триметоприм + сульфаметоксозол (ко- тримоксазол) + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	

ПРОТИВОРИБОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фузоназол + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина.
Фузоназол + 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)	

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 ↑ 11	
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 H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Ранитидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин частично выводится путем активной канальевой 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 канальевой секреции через систему транспорта органических катионов.	Не требуется коррекция дозы.
Циметидин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	

ПНТОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кларитрин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. <i>In vitro</i> ламивудин ингибирует внутритрикетное фосфорилирование кларитрина, что ведет к возможному риску потери эффективности кларитрина в случае комбинации в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие между ламивудином и кларитрином.	Таким образом, совместное применение ламивудина и кларитрина не рекомендуется.

ОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Метадон + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина.
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.

Замитридин
Ламивудин может подавлять внутритрикетное фосфорилирование замитридина при одновременном применении этих лекарственных препаратов. Кроме того, механизм вирусной резистентности к ламивудину и замитридину опосредован мутацией одного и того же вирусного гена обратной транскриптазы (M184V), поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов при комбинированной терапии может быть ограничена. Применение ламивудина в сочетании с замитридином или комбинациями фиксированных доз, содержащими замитридин, 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.

Другие препараты
Были зарегистрированы случаи обострения анемии, связанные с применением рибавирин, когда зидовудин являлся частью схемы лечения ВИЧ-инфекции, однако точный механизм в настоящее время неизвестен. Одновременное применение рибавирин 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, дансон, приметамины, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, вилфастин и доксорубин) также может увеличить риск развития нежелательных реакций на зидовудин. В случае необходимости сопутствующего применения препарата Дизаверок и любого из перечисленных лекарственных препаратов требуется особенно тщательный контроль за функцией почек и гематологическими показателями. При необходимости следует уменьшить дозу одного или нескольких лекарственных препаратов.

Ограниченные данные, полученные в ходе клинических исследований, не указывают на значительное повышение риска развития нежелательных реакций на зидовудин при одновременном применении с ю-тримоксазолом (см. выше информацию о взаимодействии ламивудина и ко-тримоксазола), пентамидином в форме аэрозоля, приметамином и ацикловиром в профилактических дозах.

Особые указания
Ниже представлены особые указания, касающиеся зидовудина и ламивудина. Не существует дополнительных особых указаний, относящихся к препарату Дизаверок. 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. Пациентам следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина. Препарат Дизаверок не следует применять одновременно с лекарственными препаратами, содержащими ламивудин или замитридин. Одновременный прием ламивудина и кларитрина не рекомендуется.

Отсутствующие инфекции
Применение препарата Дизаверок или любых других антиретровирусных препаратов не исключает возможность развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациентам должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врачом, имеющим 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 Дизаверок, 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 в ранней стадии 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 Дизаверок, а также у пациентов с уже существующим нарушением функции костного мозга, например, с конкацией гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 моль/л) или числом нейтрофилов менее 1,0 × 10⁹/л, может также потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку при применении препарата Дизаверок 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.

Пациенты
У пациентов, получающих лечение зидовудином и ламивудином, были зарегистрированы редкие случаи панкреатита, однако несено, обусловлены ли эти случаи действием антиретровирусной терапии или являются следствием ВИЧ-инфекции. При появлении клинических признаков, симптомов или изменений лабораторных показателей, предположающих возможность развития панкреатита, следует немедленно прекратить прием препарата Дизаверок.
Лактоцидоз
При применении зидовудина были зарегистрированы случаи развития лактоцидоза, обычно с гепатомегалией и стеатозом печени. Ранние симптомы (симптоматическая гиперлактатемия) включают незначительные симптомы со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота и боли в животе), неспецифическое общее недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела,

респираторные симптомы (учащенное и/или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (в том числе моторная слабость). Лактоцидоз характеризуется высокой смертностью и может развиваться на фоне панкреатита, печеночной недостаточности или почечной недостаточности. Лактоцидоз обычно развивается после нескольких месяцев лечения.

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

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Дизаверок для лечения любого пациента (в особенности — женщины с опривнением) 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.

Литоаурфия
Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки. Частота возникновения и степень тяжести литоаурфии связаны с суммарной экспозицией препарата. Хотя 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 зидовудина. Во время терапии зидовудином и другими препаратами, содержащими зидовудин, пациентам следует регулярно обследовать на предмет признаков литоаурфии, и при подозрении на развитие литоаурфии 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 о пользе или вреде увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Определение концентрации липидов и глюкозы крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Синдром восстановления иммунитета
У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии (АРТ) возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбуждает бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или углубления симптоматики.

Формы выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 300 мг +150 мг
Первичная упаковка лекарственных препаратов. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 60 или 100 таблеток в банку полимерную с крышкой полиэтиленовой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ягель медицинской. На банку наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственных препаратов.
По 2, 3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.
В недоступном для детей месте.

Срок годности
4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.
Производитель
АО «Фармаситез», Россия.
Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, Красноярская ул., д. 23, оф. 3.
Адрес производственного площадки: г. Иркутск ул. Р. Люксембург, д. 184.
Претензии потребителей направлять по адресу:
АО «Фармаситез», Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184, тел.: (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25.

гепатит, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность прекращения или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов.

Сопутствующая вирусная гепатит С
Не рекомендуется одновременное применение зидовудина и рибавирин по причине повышенного риска развития анемии.

Митохондриальная дисфункция в результате антиретровирусного воздействия
Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны в различной степени влиять на митохондриальную функцию, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина; главным образом это относится к схеме лечения, включающей зидовудин. Основными нежелательными реакциями являются гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гипертриглицеридемия). Эти нежелательные реакции, как правило, были транзиторными. Зарегистрированы редкие неврологические расстройства с поздним началом (синергия, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, повторяющегося внутритрикетного воздействия аналогов нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами тяжелой анемии, 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.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.
Специальные исследования по оценке влияния зидовудина и ламивудина на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. Фармакологические свойства действия веществ не позволяют предсказать влияние препарата Дизаверок на эти виды деятельности. Тем не менее, при оценке способности пациента на активацию возбуждает бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или углубления симптоматики.

Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами являются оппортунистический ретикулит, генерализованная или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Появление любых симптомов ослабления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Аутоиммунное заболевание (например, болезнь Грейва, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдалось на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иногда имело атипичное течение.

Забывание 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 применению для препаратов ламивудина в дозировке 100 мг.

Эффективность и безопасность препарата Дизаверок не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени.

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

При прекращении применения препарата Дизаверок 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