Зидовудин-Азт

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Раствор для инфузий от бесцветного до светло-желтого цвета, прозрачный или слегка опалесцирующий, без видимых механических включений.

	1 мл
зидовудин	10 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и до 1 мл, натрия гидроксид q.s., хлористоводородная кислота* - q.s. или натрия гидроксид* - q.s.

* используется при необходимости для корректировки значения pH от 4.0 до 7.0 раствора препарата в технологический процесс.

20 мл - флаконы темного стекла (5) - пачки картонные.
20 мл - флаконы темного стекла (20) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

Зидовудин - противовирусный препарат, аналог тимидина, in vitro высокоактивный в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Зидовудин подвергается фосфорилированию как в инфицированных, так и в интактных клетках с образованием монофосфата посредством клеточной тимидинкиназы. Последующее фосфорилирование зидовудина монофосфата до зидовудина дифосфата, а затем до зидовудина трифосфата катализируется клеточной тимидилаткиназой и неспецифическими киназами соответственно.

Зидовудина трифосфат действует как ингибитор и субстрат для вирусной обратной транскриптазы. Образование провирусной ДНК блокируется встраиванием зидовудина трифосфата в ее цепь, что приводит к обрыву цепи. Конкуренция зидовудина трифосфата за обратную транскриптазу ВИЧ примерно в 100 раз сильнее, чем за клеточную α-полимеразу ДНК человека.

Антагонизма между зидовудином и другими антиретровирусными препаратами (абакавир, диданозин, ламивудин и интерферон альфа) in vitro не наблюдалось.

Развитие резистентности к аналогам тимидина (зидовудин - один из них) 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 накопления но крайней мере 4 из 6 мутаций. Данные мутации не вызывают перекрестную

резистентность к другим аналогам нуклеозидов, что позволяет в дальнейшем применять для лечения ВИЧ-инфекции другие ингибиторы обратной транскриптазы. Два вида мутаций приводят к развитию множественной лекарственной резистентности.

В одном случае мутации происходят в кодонах 62, 75, 77, 116 и 151 обратной транскриптазы ВИЧ, во втором случае речь идет о T69S-мутации со вставкой 6 пар азотистых оснований в этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину, а также к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ). Оба эти вида мутаций значительно ограничивают терапевтические возможности при ВИЧ-инфекции.

Снижение чувствительности к зидовудину in vitro изолятов ВИЧ наблюдалось при длительном лечении ВИЧ-инфекции зидовудином. Имеющиеся данные указывают на то, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции частота и степень снижения чувствительности in vitro существенно меньше, чем на поздних стадиях заболевания.

В настоящее время связь между чувствительностью к зидовудину in vitro и клиническим эффектом терапии не изучена. Определение чувствительности in vitro не было стандартизировано, и результаты могут варьировать в зависимости от методологических факторов.

Исследования in vitro зидовудина в комбинации с ламивудином показали, что резистентные к зидовудину изоляты вируса становятся чувствительными к зидовудину при одновременном приобретении резистентности к ламивудину. Клинические исследования продемонстрировали, что применение зидовудина в комбинации с ламивудином задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов вируса у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРТ). Зидовудин широко применяется как компонент комбинированной АРТ совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или препаратами других классов (ингибиторами протеазы ВИЧ - ИП ВИЧ), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ).

Фармакокинетика

Взрослые

Всасывание

У пациентов, получавших в течение 1 ч инфузию зидовудина в дозе 1-5 мг/кг по 3-6 раз/сут, фармакокинетика зидовудина носила дозозависимый характер. Средняя равновесная максимальная (C_{ssmax}) и минимальная (C_{ssmin}) концентрация зидовудина в плазме крови у взрослых после инфузии в течение 1 ч по 2,5 мг/кг каждые 4 ч составляли 4.0 и 0.4 мкмоль соответственно (или 1.1 и 0.1 мкг/мл соответственно).

Распределение

По данным исследований, при в/в введении зидовудина средний терминальный $T_{1/2}$ из плазмы составлял 1.1 ч, средний общий клиренс - 27.1 мл/мин/кг, а кажущийся V_d - 1.6 л/кг.

У взрослых средний коэффициент отношения концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости и плазме крови через 2-4 ч после введения дозы составлял примерно 0.5. Данные показывают, что зидовудин проникает через плаценту и обнаруживается в амниотической жидкости и крови плода. Зидовудин также был обнаружен в сперме и грудном молоке. Связывание с белками плазмы крови относительно низкое, составляет 34-38%, поэтому взаимодействие с другими препаратами, влияющими на связывание зидовудина с белками плазмы, маловероятно.

Метаболизм

Зидовудин метаболизируется в печени. Основным метаболитом является 5’-глюкуронид зидовудина, который определяется и в плазме, и в моче и составляет примерно 50-80% от введенной дозы препарата, которая выводится почками.

3’амино-3’-дезокситимидин является метаболитом зидовудина, который образуется при в/в введении препарата.

Выведение

Почечный клиренс зидовудина намного превышает КК, что указывает на значительное выведение зидовудина с помощью канальцевой секреции.

Особые группы пациентов

Дети

У детей **в возрасте старше 5-6 месяцев** фармакокинетические показатели сходны с таковыми у взрослых. После в/в введения зидовудина в дозе 80 мг/м^2, 120 мг/м и 160 мг/м площади поверхности тела значения C_{ssmax} составляют соответственно 1.46 мкг/мл, 2.26 мкг/мл и 2.96 мкг/мл. У детей средний коэффициент отношения концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости и плазме крови варьировал от 0.52 до 0.85 через 0.5-4 ч после приема препарата внутрь и составлял 0.87 через 1-5 ч после одночасовой в/в инфузии. Во время в/в инфузии среднее отношение концентрации препарата в плазме крови и спинномозговой жидкости в равновесном состоянии составляет приблизительно 0.24. При в/в введении средний $T_{1/2}$ и общий клиренс составляют 1.5 ч и 30.9 мл/мин/кг соответственно. Основным метаболитом является 5’-глюкуронид зидовудина. После в/в введения 29% дозы препарата выделяется через почки в неизмененном виде, 45% дозы - в виде глюкуронида.

Почечный клиренс зидовудина намного превышает КК, указывая на значительную канальцевую секрецию.

Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что глюкуронизация зидовудина у новорожденных и детей грудного возраста снижена, что приводит к увеличению биодоступности. Снижение клиренса и более продолжительный $T_{1/2}$ регистрируются у новорожденных младше 14 дней, затем фармакокинетические параметры становятся сходными с таковыми у взрослых.

Пациенты с нарушением функции пачек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью C_{max} зидовудина в плазме повышается на 50% по сравнению с таковой у пациентов без нарушения функции почек. Системная экспозиция зидовудина (определяется как AUC) повышается на 100%; $T_{1/2}$ препарата значительно не изменяется. При нарушении функции почек наблюдается существенная кумуляция основного метаболита зидовудина - 5-глюкуронида, однако признаков токсического действия при этом не выявляется.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на выделение зидовудина, в то же время выведение глюкуронида усиливается.

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности может наблюдаться кумуляция зидовудина вследствие снижения глюкуронизации, что требует корректировки дозы препарата.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика зидовудина у пациентов старше 65 лет не изучена.

Беременные женщины

Фармакокинетические параметры зидовудина у беременных женщин не изменяются по сравнению с параметрами у небеременных, признаков кумуляции зидовудина не отмечается.

Концентрации зидовудина в плазме крови грудных детей при рождении были аналогичны концентрациям в плазме крови у матерей, что согласуется с пассивным прохождением зидовудина через плаценту.

Показания к применению:

— лечение ВИЧ-1-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами;

— профилактика передачи ВИЧ-1-инфекции от матери к плоду.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к зидовудину или любому другому компоненту препарата.

— нейтропения (число нейтрофилов менее $0.75\text{-}10^{9;}$/л);

— снижение содержания гемоглобина (менее 75 г/л или 4.65 ммоль/л);

— период грудного вскармливания.

С осторожностью

— пациентам пожилого возраста;

— при печеночной недостаточности;

— при угнетении костномозгового кроветворения.

Способ применения и дозы:

Лечение препаратом Зидовудин-АЗТ раствор для инфузий должен проводить врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Препарат Зидовудин-АЗТ раствор для инфузий следует вводить в разведенном виде путем медленной в/в инфузии в течение 1 ч.

Препарат НЕЛЬЗЯ вводить в/м.

Препарат Зидовудин-АЗТ раствор для инфузий необходимо применять только до тех пор. пока пациенты не смогут принимать лекарственные формы для приема внутрь (капсулы, таблетки, раствор для приема внутрь).

Разведение

Препарат Зидовудин-АЗТ раствор для инфузий необходимо развести перед введением. Необходимую дозу раствора зидовудина добавляют в 5% раствор декстрозы для в/в введения, чтобы конечная концентрация зидовудина была равной 2 мг/мл или 4 мг/мл. Полученный раствор перемешивают. Раствор остается химически и физически стабильным в течение 48 ч при температуре от 5 до 25°С.

Поскольку в препарате Зидовудин-АЗТ раствор для инфузий отсутствует антимикробный консервант, разведение следует проводить в условиях полной асептики, непосредственно перед введением, неиспользованную часть раствора во флаконе следует уничтожить. При помутнении раствора до, во время или после разведения его следует уничтожить.

Взрослые и подростки с массой тела не менее 30 кг

Зидовудин назначают в дозе 1 мг/кг или 2 мг/кг каждые 4 ч. Эта доза при в/в введении зидовудина обеспечивает такую же AUC препарата, как при приеме препарата Зидовудин-АЗТ внутрь в дозе 1.5 мг/кг или 3 мг/кг каждые 4 ч (600 или 1200 мг/сут у пациента с массой тела 70 кг).

Особые группы пациентов

Дети в возрасте от 3 мес до 12 лет

Сведений о применении препарата Зидовудин-АЗТ раствор для инфузий в/в у детей недостаточно. Рекомендуемый диапазон доз составляет от 80 до 160 мг/м^2 каждые 6 ч (320-640 мг/м^2/сут). Суточная доза зидовудина, составляющая 240-320 мг/м^2/сут за 3-4 введения, сопоставима с рекомендованной к применению дозой от 360 мг/м^2 до 480 мг/м^2/сут в 3-4 приема внутрь. Однако в настоящее время нет данных об эффективности применения препарата Зидовудин-АЗТ для в/в введения в таких низких дозах.

Дети в возрасте до 3 мес

Доступные данные не позволяют сформулировать четкие рекомендации по режиму дозирования препарата.

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду

Доказана эффективность двух режимов дозирования препарата Зидовудин-АЗТ:

1. Беременным, начиная со срока 14 недель, рекомендуется назначать препарат Зидовудин-АЗТ в форме капсул в дозе 500 мг (по 1 капс. 100 мг 5 раз/сут) до начала родов. Во время родов и родоразрешения препарат Зидовудин-АЗТ раствор для инфузий вводится в/в в дозе 2 мг/кг в течение 1 ч с последующей продолжительной в/в инфузией в дозе 1 мг/кг/ч до пережатия пуповины.

Далее новорожденным препарат Зидовудин-АЗТ раствор для приема внутрь вводится в дозе 2 мг/кг каждые 6 ч, начиная не позднее 12 ч с момента рождения и до 6-недельного возраста. Детям, которые не способны принимать пероральные формы, препарат Зидовудин-АЗТ раствор для инфузий вводится в/в в дозе 1.5 мг/кг массы тела в течение 30 мин каждые 6 ч.

2. Беременным начиная с 36-й недели беременности рекомендуется назначать препарат Зидовудин-АЗТ в форме капсул по 300 мг (3 капс. по 100 мг) 2 раза/сут до начала родов и 300 мг (3 капс. по 100 мг) каждые 3 ч с момента начала родов до родоразрешения.

Пациенты с нарушениями функции почек

При **тяжелой степени почечной недостаточности** рекомендуемая доза препарата Зидовудин-АЗТ раствор для инфузий составляет 1 мг/кг 3-4 раза/сут, что соответствует рекомендованной суточной дозе 300-400 мг при приеме внутрь для пациентов данной группы. В зависимости от реакции со стороны периферической крови и клинического эффекта может потребоваться дальнейшая коррекция дозы. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают значимого влияния на выведение зидовудина, однако ускоряют выведение глюкуронидного метаболита.

Для пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся па гемодиализе или перитонеальном диализе, рекомендуемая доза препарата Зидовудин-АЗТ составляет 100 мг каждые 6-8 ч.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные, полученные у пациентов с циррозом печени, свидетельствуют о том, что у пациентов с печеночной недостаточностью может происходить кумуляция зидовудиа из-за пониженной ппокуронизации, в связи с этим может потребоваться коррекция дозы, но имеющиеся данные ограниченны и рекомендации не могут быть даны. Если мониторирование концентрации зидовудиа в плазме невозможно, то врачу следует обращать особое внимание на клинические признаки непереносимости препарата и при необходимости провести коррекцию дозы и/или увеличить интервал между введениями препарата.

Коррекция дозы при нежелательных реакциях со стороны системы кроветворения

Адекватная коррекция режима дозирования - уменьшение дозы или отмена зидовудиа - может потребоваться в случае развития нежелательных реакций со стороны системы кроветворения, в случае снижения уровня гемоглобина до 75-90 г/л (4.65-5.59 ммоль/л) или количества нейтрофилов до $0.75\text{-}1.0\times10^9$/л.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика зидовудиа у пациентов в возрасте старше 65 лет не изучалась. Однако, учитывая возрастное снижение функции почек и возможные изменения показателей периферической крови, у таких пациентов необходимо соблюдать особую осторожность при назначении зидовудиа и осуществлять соответствующее наблюдение до и во время лечения зидовудином.

Побочное действие:

Нежелательные реакции, возникающие при лечении зидовудином, одинаковые у детей и взрослых.

Оценка частоты возникновения нежелательных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией MedDRA: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10) нечасто (>1/1000. <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия (которая может потребовать гемотрансфузий), нейтропения и лейкопения развивались при применении высоких доз зидовудиа (например, 1200-1500 мг/сут в рамках клинических исследований) и у пациентов с ВИЧ-инфекцией в далеко зашедшей стадии (особенно у пациентов со сниженным резервом костного мозга до начала лечения), преимущественно при снижении числа CD4-лимфоцитов ниже 100 клеток/мм^3. В этих случаях может потребоваться снижение дозы зидовудина или его отмена. Частота развития нейтропении возрастает у пациентов, у которых наблюдалось снижение количества нейтрофилов, содержания гемоглобина и витамина B_{12} в сыворотке крови в начале лечения; нечасто - тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга); редко - эритроцитарная аплазия; очень редко - апластическая анемия.

Со стороны обмена веществ и питания: часто - гиперлактатемия; редко - молочнокислый ацидоз, анорексия, псрераспределение/накоплсние подкожной жировой клетчатки (развитие этого явления зависит от многих факторов, в т.ч. от комбинации антиретровирусных препаратов).

Нарушения психики: редко - тревога, депрессия.

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

Со стороны сердца: редко - кардиомиопатия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка; редко - кашель.

Со стороны ЖКТ: очень часто - тошнота; часто - рвота, боли в верхних отделах живота, диарея; нечасто - метеоризм; редко - пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия; панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение уровня билирубина и активности ферментов печени; редко - выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожная сыпь (кроме крапивницы), кожный зуд; редко - пигментация ногтей и кожи, крапивница, повышенное потоотделение.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной такни: часто - миалгия; нечасто - миопатия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - учащенное мочеиспускание.

Со стороны половых органов и молочной железы: редко - гинекомастия.

Прочие: часто - недомогание; нечасто - лихорадка, генерализованный болевой синдром, астения; редко - озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром.

Имеется опыт назначения раствора зидовудина для в/в введения свыше 2 недель вплоть до 12 недель. Наиболее частыми нежелательными эффектами при этом являлись анемия, лейкопения, нейтропения; нечастыми - местные

реакции. Нежелательные реакции, возникающие при применении зидовудина для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду: беременные женщины хорошо переносят зидовудин в рекомендованных дозах. У детей наблюдается снижение содержания гемоглобина, которое, однако, не требует проведения гемотрансфузий. Анемия исчезает через 6 недель, после завершения терапии зидовудином.

Передозировка:

Симптомы

Возможны чувство усталости, головная боль, рвота; очень редко - изменения со стороны показателей крови. Имеется одно сообщение о передозировке неизвестным количеством зидовудина, когда концентрация зидовудина в крови в 16 раз превышала обычную терапевтическую концентрацию. Тем не менее, клинические, биохимические или гематологические симптомы при этом отсутствовали.

При применении в рамках клинических исследований максимальных доз (7.5 мг/кг массы тела в виде инфузии каждые 4 ч в течение 2 недель) у 1 из 5 пациентов наблюдалось беспокойство, у оставшихся 4 пациентов не развилось никаких нежелательных реакций.

Лечение

Симптоматическая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ не обладают высокой эффективностью для удаления зидовудина из организма, но усиливают выведение его метаболита глюкуронида.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

Зидовудин проникает через плаценту. Ранее 14-й недели беременности зидовудин можно применять только в случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Имеются сообщения о незначительном, преходящем повышении концентрации лактата в сыворотке крови, которое может быть обусловлено дисфункцией митохондрий у новорожденных и младенцев, подвергавшихся воздействию НИОТ во внутриутробном или перинатальном периоде. Клиническая значимость преходящего повышения концентрации лактата в сыворотке крови неизвестна. Имеются очень редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадков и прочих неврологических нарушений, например мышечной спастичности. Тем не менее, причинно-следственная связь между данными явлениями и внутриутробной или перинатальной экспозицией НИОТ не установлена. Эти данные не влияют на настоящие рекомендации но применению антиретровирусной терапии у беременных по профилактике вертикального пути передачи ВИЧ.

Профилактика передачи ВИЧ от матери плоду

Имеются данные о применении зидовудина после 14 недель беременности с последующим назначением его новорожденным, что привело к снижению частоты передачи ВИЧ от матери плоду (частота возникновения инфекции при использовании плацебо - 23% по сравнению с частотой при использовании зидовудина - 8%). Терапия зидовудином для приема внутрь начиналась в период между 14-й и 34-й неделей беременности и продолжалась до начала родов. Во время родов зидовудин вводили в/в. Новорожденные получали зидовудин внутрь до 6-недельного возраста. Новорожденным, не способным принимать препарат внутрь, вводили зидовудин в виде инъекции.

Отдаленные последствия применения зидовудина у детей, получавших его во внутриутробном или неонатальном периоде, неизвестны. Нельзя полностью исключить возможность канцерогенного влияния. Беременные должны быть информированы об этом.

Период грудного вскармливания

Во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку грудное вскармливание ВИЧ- инфицированным пациенткам не рекомендуется. Поскольку зидовудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

Фертильность

Нет данных о влиянии зидовудина на детородную функцию женщин. У мужчин прием зидовудина не влияет на состав спермы, морфологию и подвижность сперматозоидов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Зидовудин преимущественно выводится в виде неактивного метаболита, представляющего собой глюкуронидный конъюгат, образующийся в печени. Препараты, имеющие сходный путь выведения, потенциально могут

ингибировать метаболизм зидовудина.

Зидовудин применяется в комбинированной антиретровирусной терапии вместе с другими НИОТ и препаратами других групп (ИП ВИЧ, ННИОТ).

Перечень взаимодействий, перечисленных ниже, не следует считать исчерпывающим, однако они характерны для препаратов, которые требуют осторожного применения вместе с зидовудином.

Ламивудин: наблюдается умеренное повышение C_{max} зидовудина на 28% при одновременном применении с ламивудином, однако общая экспозиция (AUC) при этом не изменяется. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

Фенитоин: при одновременном применении зидовудина с фенитоином снижается концентрация последнего в плазме крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина; следует контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови при применении этой комбинации.

Пробенецид: снижает глюкуронизацию и увеличивает средний $T_{1/2}$ и AUC зидовудина. Выведение почками глюкуронида и, возможно, самого зидовудина снижается в присутствии пробенецида.

Атовахон: зидовудин не влияет на фармакокинетические параметры атовахона. Атовахон замедляет трансформацию зидовудина в глюкуронидный метаболит (AUC зидовудина в равновесном состоянии увеличивается на 33%, и C_{max} глюкуронида уменьшаются на 19%). Маловероятно изменение профиля безопасности зидовудина в дозах 500 или 600 мг/сут при сочетанном применении с атовахоном в течение 3 недель. При необходимости более длительного сочетанного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Кларитромицин: уменьшает всасывание зидовудина. Перерыв между применением зидовудина и кларитромицина должен составлять не менее 2 ч.

Рибавирин: нуклеозидиый аналог рибавирин является антагонистом зидовудина, и их комбинации следует избегать.

Рифампицин: комбинация зидовудина с рифампицином приводит к снижению AUC для зидовудина на 48±34%, однако клиническое значение этого изменения неизвестно.

Ставудин: зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование ставудина при совместном применении, поэтому ставудин не рекомендуется применять совместно с зидовудином.

Вапьпроевая кислота, флуконазол, метадон снижают клиренс зидовудина, из-за чего повышается его системная экспозиция.

Доксорубицин: следует избегать совместного применения зидовудина и доксорубицина, т.к. их несовместимость была продемонстрирована in vitro.

Другие: ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, инозин пранобекс могут нарушать метаболизм зидовудина путем конкурентного ингибирования глюкуронизации или прямого подавления микросомального метаболизма в печени. К возможности применения этих препаратов в комбинации с зидовудином, особенно при длительной терапии, следует подходить с осторожностью. Комбинация зидовудина, особенно при неотложной терапии, с потенциально нефротоксичными и миелотоксичными препаратами (например, пентамидином, дапсоном, пириметамином, ко-тримоксазолом, амфотерицином В, флуцитозином, ганцикловиром, интерфероном альфа, винкристином, винбластином, доксорубицином) может повышать риск развития нежелательных реакций на зидовудин. Необходимо наблюдение за функцией почек и формулой крови; при необходимости снижают дозы препаратов.

Т.к. у некоторых пациентов, получающих зидовудин, могут развиться оппортунистические инфекции, существует вероятность, что придется рассмотреть сопутствующее использование профилактической антибактериальной терапии. Такая профилактика включала ко-тримоксазол, пентамидин в аэрозольной форме, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные клинических исследований зидовудина не указывают на значительно увеличенный риск развития нежелательных реакций на зидовудин с этими лекарственными препаратами.

Особые указания и меры предосторожности:

Пациенты должны быть информированы об опасности одновременного применения зидовудина с другими препаратами и о том, что применение зидовудина не предотвращает заражение ВИЧ половым путем или через инфицированную кровь. Необходимы соответствующие меры безопасности.

Зидовудин не излечивает от ВИЧ-инфекции, и у пациентов сохраняется риск развития оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований, что связано с подавлением иммунитета. Хотя зидовудин снижает риск развития оппортунистических инфекций, данные по риску развития новообразований, в т.ч. лимфом, на фоне применения препарата ограниченны. Имеющиеся данные о пациентах, получавших лечение по поводу ВИЧ-инфекции на поздних стадиях, указывают на то, что риск развития лимфомы соответствует таковому у пациентов, не получавших лечение.

У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции, получающих длительное лечение, риск развития лимфомы неизвестен.

Беременным женщинам, рассматривающим возможность применения зидовудина во время беременности для профилактики передачи ВИЧ своим детям, следует сообщить о том, что в некоторых случаях передача может произойти даже несмотря на лечение. Следует избегать одновременного применения зидовудина с доксорубицнном и рибавирином. Одновременный прием со ставудином не рекомендуется.

Экстренная профилактика при вероятном заражении

Согласно международным рекомендациям, при вероятном контакте с ВИЧ- инфицированным материалом (кровь, другие жидкости) необходимо срочно, в течение 1-2 ч от момента заражения, назначить комбинированную терапию зидовудином и ламивудином. В случае высокого риска заражения в схему лечения должен быть включен препарат из группы ИП ВИЧ. 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 развитие сероконверсии.

Нежелательные реакции со стороны системы кроветворения

Анемия (обычно наблюдается через 6 недель от начала применения зидовудина, но иногда может развиться раньше), нейтропепия (обычно развивается через 4 недели означала лечения зидовудином, но иногда возникает раньше), лейкопения (обычно вторичного характера вследствие нейтропснии) могут встречаться у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции, получающих зидовудин, особенно в высоких дозах (1200-1500 мг/сут), и имеющих сниженное костномозговое кроветворение до начала лечения, особенно на поздней стадии ВИЧ-инфекции.

Во время приема зидовудина у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ- инфекции необходимо контролировать гематологические показатели нс реже 1 раза в неделю в течение первых 3 мес терапии, а затем ежемесячно. В ранней стадии СПИДа (когда костномозговое кроветворение еще в пределах нормы) побочные реакции со стороны крови развиваются редко, поэтому анализы крови выполняются реже, в зависимости от общего состояния пациента, 1 раз в 1-3 месяца.

Если содержание гемоглобина уменьшается до 75-90 г/л (4.65-5.59 ммоль/л). количество нейтрофилов снижается до 0.75-1.0-10%, суточная доза зидовудина должна быть уменьшена до восстановления показателей крови или зидовудин следует отменить на 2-4 недели до восстановления показателей крови. Обычно картина крови нормализуется через 2 недели, после чего зидовудин в уменьшенной дозе может быть назначен повторно. Данные по в/в применению зидовудина в течение периодов, превышающих 2 недели, ограниченны.

Несмотря на снижение дозы зидовудина, при выраженной анемии могут потребоваться гемотрансфузии.

Лактат-ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

Эти осложнения могут иметь летальный исход как при монотерапии зидовудином, так и при применении зидовудина в составе комбинированной терапии. Риск развития данных осложнений возрастает у женщин.

Клиническими признаками этих осложнений могут быть симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и боль в животе), общая слабость, анорексия, отсутствие аппетита, стремительная необъяснимая потеря массы тела, респираторные симптомы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Применение нуклеозидных аналогов следует прекратить при появлении симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактат-ацидоза, прогрессирующей гепатомегалии либо при быстром повышении активности аминотрансфераз.

Следует соблюдать осторожность при назначении зидовудина пациентам (особенно женщинам с излишней массой тела) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с коинфекцией гепатита С и пациенты, которые получают лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут составлять группу особого риска. Пациенты с повышенным риском требуют особого внимания. Зидовудин следует отменить во всех случаях появления клинических или лабораторных признаков лактат-ацидоза с гепатитом или без него, которые могут включать гепатомегалию со стеатозом даже в отсутствие повышения активности трансаминаз.

Перераспределение подкожной жировой клетчатки

Перераспределение и/или накопление подкожной жировой клетчатки, включая центральный тип ожирения, увеличение жирового слоя на задней поверхности шеи ("горб буйвола"), уменьшение подкожного жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение сывороточных липидов и глюкозы в крови было отмечено как в комплексе, так и по отдельности у некоторых пациентов, получавших комбинированную АРТ. До настоящего времени все препараты из классов ИП ВИЧ и НИОТ ассоциировались с одним или более специфическими нежелательными явлениями, связанными с общим синдромом, часто называемым липодистрофией. Однако данные показывают наличие различий в риске развития данного синдрома между конкретными представителями терапевтических классов.

Кроме того, синдром липодистрофии имеет мультифакторную этиологию, например, такие факторы, как стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии, играют важную, возможно,

синергичную роль. Долгосрочные последствия данного явления в настоящее время неизвестны. Клиническое обследование должно включать физикальный осмотр для оценки наличия перераенределения подкожной жировой клетчатки. Следует рекомендовать исследование концентрации сывороточных липидов и глюкозы в крови. Липидные нарушения следует лечить в соответствии с клиническими показаниями.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала АРТ возможно обострение воспалительного процесса на фоне асимптоматической или резидуальной оппортунистической инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно такие реакции были описаны в первые педели или месяцы начала АРТ.

Наиболее значимые примеры - цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii (P. carinii). Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и при необходимости начинать лечение.

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

Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита С

Сообщалось о нарастании рибавирин-индуцированной анемии у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих одновременно терапию зидовудином, но точный механизм этого явления неизвестен. Поэтому не рекомендуется сочетанное применение рибавирина и зидовудина. Следует сменить режим АРТ, применяя схему, не содержащую зидовудин, особенно у пациентов с зидовудин-индуцированной анемией в анамнезе.

У пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С и получавших комбинированную АРТ по поводу ВИЧ и интерферон альфа в сочетании с рибавирином или без него, наблюдалось развитие печеночной недостаточности (иногда со смертельным исходом). Необходимо обеспечить наблюдение за пациентами, получающими интерферон альфа с рибавирином или без него и препарат Зидовудин-АЗТ, с целью выявления токсического действия, связанного с лечением, особенно развитие печеночной недостаточности, нейтропении и анемии. В таких случаях следует рассмотреть вопрос о прекращении применения препарата Зидовудин-АЗТ. Также следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения применения интерферона альфа, рибавирина или обоих препаратов в случае усиления клинической токсичности, включая развитие печеночной недостаточности (например, более 6 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Миопатия и миозит

Миопатия и миозит с патологическими изменениями, характерными для течения ВИЧ-инфекции, были ассоциированы с продолжительным применением зидовудина.

Совместное применение с зидовудин содержащим и препаратами

Препарат Зидовудин-АЗТ не следует принимать совместно с препаратами, содержащими зидовудин как один из компонентов (например ламивудин+зидовудин или абакавир+ламивудин+зидовудин).

Аллергия на латекс

Резиновая пробка флакона, содержащего препарат Зидовудин-АЗТ раствор для внутривенной инфузии, может содержать сухой натуральный латекс, который может вызывать аллергические реакции у чувствительных к латексу пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние зидовудина на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось. Однако неблагоприятное влияние на эти способности маловероятно, исходя из фармакокинетики препарата. Тем не менее, при решении вопроса о возможности управлять транспортными средствами и механизмами следует учитывать состояние пациента и возможность развития побочных реакций (головокружение, сонливость, заторможенность, судороги) при приеме зидовудина.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Не использовать по истечении срока годности.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Zidovudin-Azt