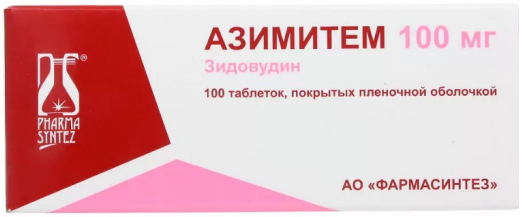
Инструкция по применению
Азимитем таблетки 100 мг 100 шт



Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Фармасинтез
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Зидовудин
Количество в упаковке: 100
Дозировка действующего вещества: 100 мг

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые белого или почти белого цвета.

Действующее вещество

Зидовудин

Состав

1 таблетка содержит: Действующее вещество: Зидовудин 100 мг Вспомогательные вещества: Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит: Ядро: карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) - 5,0 мг, крахмал прежелатинизированный - 5,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) - 0,4 мг, магния стеарат - 0,6 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 86.0 мг. Оболочка пленочная: Готовая водорастворимая пленочная оболочка- 3,0мг/ (Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) - 25,0 %, кополивидон - 22,5 %, полиэтиленгликоль 6000 (Макрогол 6000) - 9,5 %, глицерил каприлокапрат - 3,0 %, полидекстроза - 15,0 %, титана диоксид - 25.0%).

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Взрослые Фармакокинетика при приеме внутрь дозонезависима в диапазоне доз от 2 мг/кг каждые 8 ч до 10 мг/кг каждые 4 ч. Абсорбция - быстрая, прием с жирной пищей снижает степень и скорость всасывания. Биодоступность у взрослых 54-74%. Время достижения максимальной концентрации в крови (TCmax) после приема внутрь - 0,5-1,5 ч. Объем распределения - 1,0-2,2 л/кг. Связь с белками плазмы - менее 38%. Проникает в большинство тканей и жидкостей организма. Обнаруживается в спинномозговой жидкости в концентрации, составляющей 15-64% от таковой в плазме. Метаболизируется в печени. Основной метаболит зидовудина - глюкуронид, площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) которого в 3 раза больше, чем AUC зидовудина. Средний период полувыведения (T1/2) из клеток - 3,3 ч, из сыворотки крови у взрослых - около 1 ч (0,8-1,2 ч). После приема внутрь в моче обнаруживается 14% зидовудина и 74% его метаболита. Пациенты с нарушением функции почек У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью максимальная концентрация зидовудина в плазме повышена на 50% по сравнению с таковой у пациентов без нарушения функции почек. Системная экспозиция препарата (определяется как площадь под кривой "концентрация-время") повышена на 100%, период полувыведения значительно не изменяется. При почечной недостаточности наблюдается существенная кумуляция основного метаболита зидовудина - глюкуронида, при этом признаков токсического действия не наблюдается. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на элиминацию 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 коррекции дозы препарата. Пациенты пожилого возраста Фармакокинетика зидовудина не изучена у пациентов старше 65 лет. Фармакокинетика у детей У детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели сходны с таковыми у взрослых. Беременность Фармакокинетика у беременных женщин сходна с таковой у небеременных. Концентрация зидовудина в плазме у детей при рождении такая же, как у их матерей во время родов.

Показания

Лечение ВИЧ-инфекции, вызванной ВИЧ-1 (в составе комбинированной антиретровирусной терапии). Профилактика перинатальной передачи ВИЧ от инфицированной матери ребенку, так как зидовудин снижает риск внутриутробного инфицирования плода.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Взрослым пациентам препарат назначается в дозе 600 мг в сутки в несколько приемов. Детям с массой тела более 30 кг - по 300 мг 2 раза в сутки или 200 мг 3 раза в сутки. При расчете на площадь поверхности тела назначают по 160 или 240 мг/м2 3 или 2 раза в сутки соответственно (суточная доза 480 мг/м2). При снижении содержания гемоглобина до 75-90 г/л и/или уменьшении количества нейтрофилов до 0,75-1,0 х 107л может потребоваться снижение дозы препарата или отмена терапии зидовудином до восстановления кроветворения. При возникновении анемии отмена препарата не всегда снижает потребность в переливании крови. Для более быстрого восстановления функции костного мозга может назначаться эпоэтин альфа в рекомендуемых дозах. Пациенты пожилого возраста Фармакокинетика зидовудина 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 применении зидовудина и осуществлять соответствующее наблюдение перед и во время лечения препаратом. Почечная недостаточность При тяжелой почечной недостаточности рекомендованная суточная доза составляет 300- 400 мг. 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 элиминацию зидовудина, но ускоряют выведение его метаболита - глюкуронида. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, рекомендуемая доза зидовудина составляет 100 мг каждые 6-8 часов. Печеночная недостаточность У пациентов с печеночной недостаточностью может наблюдаться кумуляция зидовудина вследствие снижения глюкуронизации, что может потребовать коррекции дозы препарата. Если мониторирование концентрации зидовудина 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 введением доз. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду Эффективны 2 схемы профилактики: 1. Беременным женщинам, начиная с 14 недель беременности, рекомендуется назначать зидовудин внутрь до начала родов в дозе 500 мг в сутки (по 100 мг 5 раз в сутки). 2. Беременным женщинам, начиная с 36 недель беременности, рекомендуется назначать зидовудин внутрь в дозе 600 мг в сутки (по 300 мг 2 раз в сутки) до начала родов, а затем в дозе 300 мг каждые 3 часа до родоразрешения.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к зидовудину или любому другому компоненту препарата, нейтропения/лейкопения (число нейтрофилов ниже 0,75 х 109/л), анемия (гемоглобин ниже 75 г/л), одновременный прием со ставудином, доксорубицином, другими лекарственными средствами, снижающими противовирусную активность зидовудина, детский возраст (при массе тела менее 30 кг).

Применение при беременности и кормлении грудью

Зидовудин поникает через плаценту. Препарат можно применять в период беременности ранее 14 недель только, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Применение зидовудина после 14 недель беременности с последующим применением его у новорожденных приводит к снижению частоты передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду. Отдаленные последствия применения зидовудина у детей, получивших его во внутриутробном или неонатальном периодах, не известны. Нельзя полностью исключить возможность канцерогенного влияния. В случае применения зидовудина в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия

Нежелательные реакции, возникающие при лечении зидовудином, одинаковы у детей и взрослых. Для оценки частоты возникновения нежелательных реакций использованы следующие градации: очень часто (>1/10), часто (>1/100, 1/1000, 1 /10000, <1/1000), очень редко (<1/10000). Со стороны органов кроветворения: часто - анемия (которая может потребовать гемотрансфузий), нейтропения, лейкопения, нечасто - тромбоцитопения, панцитопения с гипоплазией костного мозга, редко - эритроцитарная аплазия, очень редко - апластическая анемия. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота, часто - рвота, боли в верхних отделах живота, диарея, нечасто - метеоризм, редко - диспепсия, извращение вкуса, пигментация слизистой оболочки полости рта, панкреатит, анорексия. Со стороны гепатобилиарной системы: часто - гипербилирубинемия, повышение активности "печеночных" ферментов, редко - выраженная гепатомегалия со стеатозом. Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль, часто - головокружение, редко - парестезии, бессонница, сонливость, снижение умственной работоспособности, судороги,тревога, депрессия. Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка, редко - кашель. Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия. Со стороны мочевыделительной системы: редко - учащенное мочеиспускание. Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: часто - гиперлактатемия, редко - лактат-ацидоз, гинекомастия. Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто - миалгия, нечасто - миопатия. Со стороны кожных покровов: нечасто - кожная сыпь, кожный зуд, редко - пигментация ногтей и кожи, повышенное потоотделение, крапивница. Прочие: часто - недомогание, нечасто - лихорадка, астения, генерализованный болевой синдром, редко - гриппоподобный синдром, озноб, боли в грудной клетке, перераспределение/ накопление подкожной жировой клетчатки. Побочные реакции, возникающие при применении зидовудина для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к 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: усталость, головная боль, рвота, нарушение гематологических показателей. Лечение: симптоматическое. Гемодиализ и перитонеальный диализ мало эффективны для удаления зидовудина из организма, но ускоряют выведение его метаболита - глюкуронида.

Взаимодействие с другими препаратами

Зидовудин применяется в составе комбинированной антиретровирусной терапии вместе с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и препаратами из других групп (ингибиторами протеаз, ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы). Перечень взаимодействий, перечисленных ниже, не следует считать исчерпывающим, однако они характерны для препаратов, которые требуют осторожного применения вместе с зидовудином. Ламивудин: наблюдается умеренное повышение максимальной концентрации в крови (28%) для зидовудина при назначении вместе с ламивудином, однако, общая экспозиция (AUC) при этом не нарушается. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина. Фенитоин: зидовудин снижает концентрацию фенитоина в крови, что требует наблюдения за концентрацией фенитоина в крови при одновременном его назначении с зидовудином. Пробеницид: снижает глюкуронизацию и повышает средний период полувыведения и AUC зидовудина. Почечная экскреция глюкуронида и самого зидовудина снижается в присутствии пробеницида. Атовахон: зидовудин не влияет на фармакокинетические параметры атовахона. Атовахон замедляет глюкуронизацию зидовудина (AUC зидовудина в равновесном состоянии увеличивается на 33%, максимальные концентрации глюкуронида уменьшаются на 19%). Маловероятно изменение профиля безопасности зидовудина, назначаемого в дозах 500 или 600 мг в сутки, при одновременном применении с атовахоном в течение трех недель. При необходимости более длительного одновременного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента. Кларитромицин: уменьшает всасывание зидовудина. Перерыв между приемами препаратов должен составлять не менее 2 часов. Вальпроевая кислота, флуконазол, метадон: снижают клиренс зидовудина, вследствие чего повышается его системная экспозиция. Рибавирин: нуклеозидный аналог рибавирин является антагонистом зидовудина. Следует избегать одновременного применения зидовудина и рибавирина. Рифампицин: комбинация зидовудина с рифампицином приводит к снижению AUC для зидовудина на 48%±34%, однако, клиническое значение этого изменения не известно. Ставудин: зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование став удина. Не следует применять ставудин одновременно с зидовудином. Другие: такие лекарственные средства, как парацетамол, ацетилсалициловая кислота, кодеин, метадон, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, изопринозин, 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 для длительной терапии, следует подходить с осторожностью.

Комбинация зидовудина, особенно при неотложной терапии, с потенциально нефротоксическими и миелотоксическими препаратами (например, пентамидином, дапсоном, пириметамином, ко-тримоксазолом, амфотерицином, флуцитозином, ганцикловиром, интерфероном, винкристином, винбластином, доксорубицином) повышает риск развития побочных реакций на зидовудин. Необходимо наблюдение за функцией почек и показателями крови и снижение дозы препаратов, если потребуется.

Особые указания

Пациенты должны быть информированы об опасности одновременного применения зидовудина с препаратами безрецептурного отпуска и о том, что применение зидовудина не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности. Экстренная профилактика при вероятном заражении ВИЧ Согласно международным рекомендациям, при вероятном заражении через кровь ВИЧ- инфицированного человека (например, через инъекционную иглу), необходимо срочно (в течение 1 -2 часов от момента заражения) назначить комбинированную терапию зидовудином и ламивудином. В случае высокого риска заражения в схему антиретровирусной терапии должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеазы. Профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить возможность сероконверсии. Симптомы, которые принимают за побочные реакции на зидовудин, могут быть проявлением основного заболевания или реакцией на прием других препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции. Взаимосвязь между развившимися симптомами и действием зидовудина часто очень трудно установить, особенно при развернутой клинической картине ВИЧ-инфекции. В таких случаях возможно снижение дозы препарата или его отмена. Зидовудин не излечивает от ВИЧ-инфекции, и у пациентов сохраняется риск развития развернутой картины болезни с подавлением иммунитета и возникновением оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований. При ВИЧ-инфекции зидовудин снижает риск развития оппортунистических инфекций, но не снижает риск развития лимфом. Нежелательные реакции со стороны органов кроветворения Анемия (обычно наблюдается через 6 недель от начала терапии зидовудином, но иногда может развиться раньше), нейтропения (обычно развивается через 4 недели от начала терапии зидовудином, но иногда возникает раньше), лейкопения могут встречаться у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции, получающих зидовудин, особенно в высоких дозах (1200-1500 мг/ сутки), при сниженном резерве костного мозга до начала терапии. Во время приема

зидовудина у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции необходимо контролировать анализы крови не реже одного раза в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем ежемесячно. В ранней стадии ВИЧ-инфекции (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 один раз в 1-3 месяца. При снижении содержания гемоглобина до 75-90 г/л и/или уменьшении количества нейтрофилов до 0,75-1,0 х 109/л суточная доза препарата должна быть уменьшена, или зидовудин отменяется на 2-4 недели до восстановления показателей крови. Обычно картина крови нормализуется через 2 недели, после чего зидовудин в сниженной дозе может быть назначен повторно. При возникновении анемии отмена препарата не всегда снижает потребность в переливании крови. Лучевая терапия усиливает миелосупрессивное действие зидовудина. Молочнокислый ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом Эти осложнения могут иметь фатальный исход как при монотерапии зидовудином, так и при применении зидовудина в составе комбинированной антиретровирусной терапии. Риск развития данных осложнений выше у пациентов женского пола. Признаками развития этих осложнений могут быть общая слабость, внезапное необъяснимое снижение массы тела, анорексия, симптомы со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, боли в абдоминальной области), симптомы со стороны дыхательной системы (учащенное дыхание или одышка). В случае появления клинических или лабораторных признаков молочнокислого ацидоза или токсического поражения печени прием зидовудина следует прекратить. Перераспределение подкожной жировой клетчатки У некоторых пациентов комбинированная антиретровирусная терапия может сопровождаться перераспределением/накоплением подкожной жировой клетчатки, в т.ч. уменьшением количества жировой ткани в области лица и конечностей, увеличением висцерального жира, увеличением молочных желез и отложением жира по задней поверхности шеи и спины ("горб буйвола"), а также повышением концентрации липидов в сыворотке и концентрации глюкозы в крови. Хотя одну или несколько из перечисленных выше нежелательных реакций, связанных с общим синдромом, который часто называют липодистрофией, могут вызывать все препараты из классов ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, накопленные данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти нежелательные реакции. В дополнение, синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию, например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно потенцирующую, роль в развитии данного осложнения. Долгосрочные последствия указанных нежелательных реакций в настоящее время не установлены. Клиническое

обследование пациентов должно включать осмотр для выявления признаков перераспределения жировой ткани. Следует также контролировать концентрации липидов и глюкозы в сыворотке крови. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими показаниями. Миопатия Следует учитывать, что развитие симптомов миопатии (миалгия, слабость, повышение активности креатинфосфокиназы) у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связано с основным заболеванием. При применении зидовудина в дозах 500 мг или 600 мг в сутки миопатия, связанная с приемом препарата, наблюдается редко. В случае развития миопатии, вызванной приемом зидовудина, препарат следует отменить. Синдром восстановления иммунитета У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии возможно обострение воспалительного процесса на фоне бессимптомной или вялотекущей оппортунистической инфекцией, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно подобные реакции наблюдались в первые недели или месяцы после начала антиретровирусной терапии. Наиболее значимые примеры - цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмоцистная пневмония. Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и своевременно 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. Пациенты, инфицированные одновременно ВИЧ и вирусом гепатита С(ВГС) Исследования in vitro показали, что рибавирин может снижать фосфорилирование аналогов пиримидиновых нуклеозидов, в т.ч. зидовудина. Хотя очевидных доказательств фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия рибавирина и зидовудина у пациентов с сочетанной инфекцией (ВИЧ-1/ВГС) не обнаружено. Сообщалось об обострении рибавирин-индуцированной анемии у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих одновременно терапию зидовудином. Механизм развития этого эффекта в настоящее время неизвестен. Поэтому одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется. Следует заменить схему антиретровирусной терапии на альтернативную, не содержащую зидовудин, особенно при наличии в анамнезе с анемией, связанной с приемом зидовудина, в анамнезе. Сообщалось о случаях печеночной недостаточности (иногда с летальным исходом) у пациентов, инфицированных ВИЧ-1 с сопутствующим гепатитом С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию для ВИЧ-1 и интерферон альфа с рибавирином или без рибавирина. При одновременном применении зидовудина и интерферона альфа с рибавирином или без рибавирина следует проводить тщательное наблюдение за пациентами на предмет выявления

признаков токсичности, особенно печеночной недостаточности, нейтропении и анемии. При нарастании клинических проявлений токсичности, особенно печеночной недостаточности (> 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) следует снизить дозы или отменить интерферон альфа, рибавирин или оба препарата. В случае развития миелосупрессии следует рассмотреть возможность прерывания или отмены терапии зидовудином. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении таких нежелательных явлений, как головокружение, сонливость, заторможенность, судороги, следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Условия хранения

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