Инструкция по применению
Дизаверокс Таблетки покрытые пленочной оболочкой 60 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Фарм-Синтез
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Зидовудин+Ламивудин
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 300 мг+150 мг



Описание

Противовирусное [ВИЧ] средство

Действующее вещество

Зидовудин+Ламивудин

Состав

зидовудин 300 мг ламивудин 150 мг

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ (у взрослых биодоступность ламивудина - 80-85%, зидовудина - 60-70%). Оба компонента препарата слабо связываются с белками плазмы. Проникают в ЦНС и спинномозговую жидкость. Ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде. T1/2 составляет 5-7 ч. Зидовудин метаболизируется в печени, где происходит конъюгация с глюкуроновой кислотой. Выводится почками в основном в виде глюкуронида. T1/2 зидовудина составляет около 1 ч. Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста: фармакокинетика не исследовалась у пациентов старше 65 лет. Дети: у детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели зидовудина сходны с показателями у взрослых. Зидовудин хорошо всасывается из кишечника после приема во всех изученных дозировках у взрослых и детей, его биодоступность составляет 64-70%, в среднем - 65%. Максимальная концентрация в равновесном состоянии составляет 4,45 мкМ (1,19 мкг/мл) после приема 120 мг/м2 зидовудина в форме раствора и 7,7 мкМ (2,06 мкг/мл) после приема дозы 180 мг/м2. Доза 180 мг /м2 4 раза в сутки приводит к такой же системной экспозиции у детей (площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до 24 ч после приема препарата (AUC24) составляет 10,7×мкг/мл), как и прием 200 мг 6 раз в сутки у взрослых (AUC24 10,9×мкг /мл). В целом, фармакокинетика ламивудина у детей сходна с фармакокинетикой у взрослых пациентов. Однако абсолютная биодоступность (примерно 55-56 %) 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. Принимая во внимание эти различия, рекомендуемая доза ламивудина у детей (в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с массой тела от 6 кг до 40 кг) составляет 8 мг/кг/день. После приема этой дозы AUC0-12 достигает 3800-5300 нг×ч /мл. Последние данные свидетельствуют о том, что экспозиция у детей в возрасте от 2 до 6 лет может быть снижена на 30 % по сравнению с другими возрастными группами. Пациенты с нарушением функции почек: вследствие снижения почечного клиренса выведение ламивудина нарушается при почечной недостаточности. Снижение дозы ламивудина рекомендовано у пациентов с клиренсом креатина 50 мл/мин. Концентрация зидовудина в плазме также увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Нарушение функции печени: Снижение глюкуронизации у пациентов с нарушением функции печени вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию зидовудина. Коррекция доз требуется у пациентов с тяжелой почечной 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

ВИЧ-инфекция у детей старше 12 лет и взрослых с прогрессирующим иммунодефицитом (число CD4+-клеток менее 500/мкл).

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи взрослым и детям старше 12 лет и с массой тела не менее 30 кг, по 1 таблетке 2 раза в сутки. При хронической почечной недостаточности (при КК менее 50 мл/мин), печеночной недостаточности, при концентрации гемоглобина менее 9 г/дл или 5,59 ммоль/л, нейтропении ниже 1 000 /мкл необходимо применять ламивудин и зидовудин в виде отдельных препаратов, чтобы индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина. Дети с массой тела менее 30 кг: следует применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Пациенты пожилого возраста: специфических данных по применению препарата Дизаверокс у лиц пожилого возраста нет. Однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, например изменения гематологических показателей и нарушения функции почек.

Противопоказания

повышенная чувствительность к зидовудину и ламивудину и к другим компонентам препарата, число нейтрофилов (менее 750/мкл), анемия (гемоглобин менее 7,5 г/дл или 4.65 ммоль/л), детский возраст до 12 лет и масса тела менее 30 кг, период лактации. С осторожностью Гепатомегалия, гепатит, цирроз печени, ожирение, факторы риска, предрасполагающие к поражению печени.

Применение при беременности и кормлении грудью

Дизаверокс можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Женщинам, которые принимают препарат, не рекомендуется кормить ребенка грудью.

Побочные действия

Описанные ниже нежелательные реакции отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином и зидовудином в виде монотерапии или в виде комбинации этих препаратов. В отношении многих нежелательных реакций неясно, вызваны ли они ламивудином, зидовудином, широким спектром иных препаратов, используемых для лечения ВИЧ- инфекции, или являются осложнениями собственно ВИЧ-инфекции. В состав препарата Дизаверокс входят ламивудин и зидовудин, и поэтому он может вызывать побочные эффекты, характерные для каждого из этих компонентов. В настоящее время нет данных о том, что комбинация ламивудина и зидовудина

обладает аддитивной токсичностью. Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: очень часто ≥1/10), часто (≥1/100 или Ламивудин Со стороны кроветворной и лимфатической системы: нечасто - нейтропения, анемия, тромбоцитопения, редко - истинная эритроцитарная аплазия. Со стороны обмена веществ и питания: часто - гиперлактатемия, редко - лактоацидоз. Со стороны нервной системы: часто - головная боль, редко - парестезии, периферическая нейропатия. Со стороны ЖКТ: часто - тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, редко - панкреатит, повышение активности амилазы в сыворотке крови. Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - транзитарное повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), редко - гепатит. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь, алопеция. Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - артралгия, мышечные нарушения, редко - рабдомиолиз. Прочие: усталость, лихорадка, общее недомогание, перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки. Зидовудин Со стороны кроветворной и лимфатической системы: часто - анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения и лейкопения, 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 - лактоацидоз, анорексия. Со стороны психики: редко: - тревога, 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 - ринит, синусит, кашель. Со стороны ЖКТ: часто - тошнота, рвота, боль в желудке, диарея, нечасто - метеоризм, редко - пигментация слизистой оболочки полости рта, извращение вкуса, диспепсия, панкреатит. Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности печеночных ферментов и концентрации билирубина, редко - поражение печени, такие как выраженная гепатомегалия со стенозом. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто - сыпь и зуд, редко - пигментация ногтей и кожи, крапивница и повышенная 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. Прочие: общее недомогание, лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения, озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром, перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки.

Передозировка

Симптомы: каких-либо специфических дозозависимых симптомов не выявлено при острой передозировке ламивудина или зидовудина кроме тех, которые перечислены в разделе Побочное действие. Лечение: рекомендуется контроль состояния пациента и стандартная поддерживающая терапия, непрерывный гемодиализ.

Взаимодействие с другими препаратами

Поскольку препарат Дизаверокс содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из компонентов. Вероятность метаболических взаимодействий с ламивуднном 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 глюкуронида. 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 Дизаверокс. Взаимодействия с участием ламивудина Ламивудин преимущественно выводится с помощью катионной транспортной системы, соответственно, следует помнить о возможности взаимодействия препарата Дизаверокс с лекарственными средствами, имеющими тот же путь выведения. Триметоприм/сульфаметоксазол: одновременный прием ламивудина и комбинации триметоприма и сульфаметоксазола (160 мг+800 мг, ко-тримоксазол) приводит к повышению концетрации ламивудина в плазме на 40 % при приеме этого препарата в терапевтических дозах. Однако пациентам с нормальной функцией почек коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ко-тримоксазола и препарата Дизаверокс у пациентов с почечной недостаточностью. Эффект совместного назначения ламивудина и высоких доз ко-тримоксазола для лечения ппевмоцистной пневмонии и токсоплазмоза не изучался. Залцитабин: ламивудин может угнетать внутриклеточное фосфорилирование залцитабина при одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется применять препарат Дизаверокс в комбинации с залцитабином. 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 глюкуронида (в равновесном состоянии AUC зидовудина

увеличивается на 33 %, максимальная концентрация в плазме глюкуронида снижается на 19 %). При назначении зидовудина в дозах от 500-600 мг/сут и сопутствующего 3-недельного курса лечения острой пневмоцистной ппевонии атовахоном увеличение частоты побочных реакций, связанных с повышенной концетрацией зидовудина в плазме, маловероятно. При необходимости более длительного сочетания применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клииинческим состоянием пациента. Кларитромицин: всасывание зидовудина снижается при одноврменном приеме таблеток кларитромицина. Интервал между приемами зидовудина и кларитромицина должен составлять не менее 2 часов. 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 препарат Дизаверокс и фенитоин. Пробенецид: по некоторым данным, пробенецид увеличивает средний период полувыведения зидовудина и AUC в результате угнетения образования глюкуронида. В присутствии пробененцида снижается почечная экскрекция глюкуронида и, возможно, самого зидовудина. Рифампицин: ограниченные данные показывают, что при сочетании зидовудина и рифампицина уменьшается AUC зидовудина на 48 ± 34 %. Однако, клиническое значение этого наблюдения неизвестно. Ставудин: зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилировапия ставудина при их одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется совместное применение ставудина и препарата Дизаверокс. Другие препараты: ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, индометацин, кетопрофен, папроксеп, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, изоприназин могут изменять метаболизм зидовудина в результате конкурентного угнетения образования его глюкуронида. Перед назначение этих препаратов в сочетании с препаратом Дизаверокс. особенно для длительного лечения, необходимо оценить возможные лекарственные взаимодействия. Комбинация с нефротоксичными и миелосупрессивными лекарственными средствами (пеитамидин, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитазин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин, доксорубицин) повышает вероятность проявления побочных эффектов зидовудина. При одновременном назначении препарата Дизаверокс и любого из этих препаратов следует тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели и при необходимости снижать дозу одного или нескольких препаратов. Рибавирин

блокирует противовирусную активность зидовудина. Для профилактики оппортунистических инфекций 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.

Особые указания

При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется принимать отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Врачам следует руководствоваться информацией по применению этих препаратов. Несмотря на прием препарата Дизаверокс или любого другого аитиретровирусиого препарата, у пациентов могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому, пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции. Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, такими как, Дизаверокс, предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови, плэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности. Необходимо предупредить пациентов о возможном взаимодействии препарата Дизаверокс с другими препаратами при их сопутствующем приеме. Гематологические нарушения Возможно развитие анемии, нейтропении и лейкопении (последняя обычно является вторичной по отношению к нейтропении) у пациентов, получающих зидовудии. Эти явления чаще наблюдаются при назначении высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сут) у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции при сниженном костномозговом резерве до начала лечения. Поэтому у пациентов, получающих Дизаверокс, необходимо проводить тщательный контроль гематологических показателей. Указанные гематологические изменения обычно появляются не раньше, чем через 4-6 недель о начала терапии. У пациентов с поздней стадией клинически выраженной ВИЧ-инфекцией анализы крови рекомендуются контролировать не реже одного раза в 2 недели в течение первых трех месяцев терапии, а затем - не реже одного раза в месяц. У пациентов с ранней стадией ВИЧ-иифекции побочные эффекты со стороны системы крови отмечаются редко. Анализы крови можно делать реже, ориентируясь на общее состояние пациентов, например один раз в 1-3 месяца. Может потребоваться специальный подбор зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечнеия Дизавероксом, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например при концентрации гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов менее 1,0 × 10%. Поскольку индивидуально подобрать дозу Дизавсрокса невозможно, рекомендуется применять отдельные препараты

ламивудина и зидовудина. Панкреатит У пациентов, принимавших ламивудин и зидовудин, описаны случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или основным заболеванием - ВИЧ-инфекции. Лечение препаратом Дизаверокс необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение значений биохимических маркеров). Остеонекроз Хотя этиология остеонекроза считается мультифакторной (например, прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, острая иммуносупрессия, повышенный индекс массы тела играют важную роль в развитии данного осложнения), о таких случаях сообщают, в особенности, у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией/или продолжительно получающих антиретровирусную терапию. Пациенты должны обратиться за консультацией к лечащему врачу при появлении таких симптомов, как вялость, скованность, боли в суставах или при появлении затруднений при движении. Лактоацидоз/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 лактоацидоза и выраженной гепатомегалии с жировой дистрофией печени. Большинство случаев регистрировались у женщин. Клинические симптомы лактоацидоза включают общую слабость, потерю аппетита и внезапную необъяснимую потерю веса, желудочно-кишечные и дыхательные нарушения (одышка и учащение дыхания). Дизаверокс следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска поражения печени. Прием препарата следует приостановить у пациентов с клиническими и лабораторными симптомами лактоацидоза или гепатотоксичности (включая гепатомегалию и стеатоз даже в отсутствии повышения активности траисаминаз). Перераспределение подкожно-мировой клетчатки У некоторых пациентов, получающих коминированную антиретровирусную терпаию, возникает перераспределение/накопление жировой ткани, включая центральное ожирение, дорсовисцералыюе отложение жира ("горб буйвола"), похудение конечностей и лица, увеличение молочных желез, повышение концентрации липидов и глюкозы в сыворотке 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 (ИП) и нуклеозидных ингбиторов обратной транскриптазы (НИОТ), данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать побочные эффекты. Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию, например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст, продолжительность антиретровирусной терапии играет

важную, возможно синергичную роль. Отдаленные последствия указанных побочных эффектов в настоящее время не известны. Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физикальных признаков перераспределения жировой ткани. Следует определять концентрации липидов и глюкозы в сыворотке крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями. Митохондриальная дисфункция В условиях in vitro и in vivo выялена способность нуклеотидных и нуклеозидных аналогов вызывать повреждение митохондрий различной степени. Есть сообщения о митохондриалыюй дисфункции у ВИЧ-негативных детей, подвергшихся влиянию нуклеозидных аналогов внутриутробно или сразу после рождения. Основными проявлениями митохондриальной дисфункции, часто преходящими, были анемия, нейтропения, гиперлактатемия и повышение активности липазы в плазме крови. Отмечались также более поздние проявления данного нарушения: гипертонус мускулатуры, судороги, аномалии поведения. Синдром восстановления иммунитета В начале лечения антиретровирусными средствами ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно обострение воспалительного процесса на фонеи асимптомагической или резидуальной оппортунистической инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала проведения антиретровирусной терапии. Наиболее значимые примеры - это цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или фокальная микобактериальная инфекция и пневмоцистная пневмония. 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. Пациенты с заболеваниями печени У пациентов с ранее выявленными заболеваниями печени (включая хронический гепатит), при применении комбинированной антиретровирусной терапии увеличивается частота нарушений функции печени. Препарат Дизаверокс следует применять с осторожностью у данной категории больных. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами, при появлении признаков ухудшения функции печени следует рассмотреть вопрос о возможности отмены терапии. Пациенты с хроническим гепатитом В или С Риск гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В или С выше, чем при наличии только ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты с хроническим гепатитом В или С, которые одновременно принимают антиретровирусные препараты, находятся в группе повышенного риска неблагоприятного влияния на печень с возможным летальным исходом. За такими

пациентами должно вестись тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное. Сопутствующий вирусный гепатит В Препарат Дизаверокс следует применять с осторожностью у пациентов . инфицированных одновременно ВИЧ и вирусом гепатита В, поскольку после прекращения терапии ламивуднном возможно появление клинических или лабораторных признаков обострения гепатита, что может иметь тяжелые последствия при декомпенсации функции печени. После окончания терапии препаратом Дизаверокс у пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В. необходимо следить за биохимическими показателями функции печени и маркерами репликации вируса гепатита В. Сопутствующий вирусный гепатит С Усугубление анемии наблюдалось при сочетанном приеме рибавирина и зидовудина, хотя механизм развития этого явления остается неясным. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение рибавирнна и зидовудина, особенно у пациентов с зидовудин-индуцированной анемией в анамнезе. В лих случаях рекомендуется рассмотреть возможность смены режима антнретровирусной терапии с целью отмены зидовудина. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами Не проводилось специального изучения влияния ламивудина и зидовудина на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Фармакологические свойства этих препаратов свидетельствуют о низкой вероятности такого влияния. Следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов ламивудина и зидовудина.

Условия хранения

В сухом прохладном месте. Беречь от детей. Не подвергать воздействию прямого солнечного света. При комнатной температуре