Инструкция по применению
Ретровир раствор для приема внутрь 50 мг/мл 200 мл

Характеристики

Форма выпуска: Раствор
Страна: Канада
Производитель: Хелеон
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Зидовудин
Количество в упаковке: 1
Дозировка действующего вещества: 50 мг/мл



Описание

Прозрачный светло-желтый раствор с характерным клубничным запахом.

Действующее вещество

Зидовудин

Состав

5 мл препарата содержат:Наименование компонентов - КоличествоДействующее веществоЗидовудин - 50,0 мгВспомогательные веществаСироп декстрозы гидрогенизированной1 - 3,2 гГлицерол - 500,0 мгЛимонной кислоты моногидрат(в пересчете на лимонную кислоту безводную) - 19,15 мг(17,5 мг)Натрия бензоат - 10,0 мгНатрия сахаринат - 10,0 мгАроматизатор клубничный - 37,5 мклАроматизатор белый сахар - 12,5 мклВода очищенная - до 5 мл

Форма выпуска

Раствор

Фармакокинетика

ВсасываниеЗидовудин хорошо всасывается из кишечника, для всех исследованных доз его биодоступность составляла 60-70 %. По данным исследования фазы I, средняя равновесная максимальная (Cssmax) и минимальная (Cssmin) концентрация зидовудина в плазме крови после приема внутрь в виде раствора в дозе 5 мг/кг

каждые 4 часа составляла 7,1 и 0,4 мкмоль/л (или 1,9 и 0,1 мкг/мл) соответственно. БиоэквивалентностьБыло показано, что по значению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) зидовудин в форме раствора для приема внутрь биоэквивалентен зидовудину в форме капсул. Всасывание зидовудина после приема в форме раствора для приема внутрь происходило незначительно быстрее, чем после приема в форме капсул, при этом среднее время достижения максимальной концентрации (Cmax) в плазме крови составляло 0,5 и 0,8 часа соответственно. Средние значения Cssmax после нормализации по дозе 200 мг составляли 5,8 мкмоль/л (или 1,55 мкг/мл) и 4,5 мкмоль /л (1,2 мкг/мл) для раствора для приема внутрь и капсул соответственно. Эти данные были получены с использованием зидовудина в форме сиропа для приема внутрь, но могут считаться применимыми в равной степени к раствору для приема внутрь. РаспределениеВ исследованиях применения зидовудина при внутривенном введении средний конечный период полувыведения зидовудина из плазмы крови составлял 1,1 часа, средний общий клиренс составлял 27,1 мл/мин/кг, а кажущийся объем распределения составлял 1,6 л/кг.У взрослых пациентов среднее отношение концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости к его концентрации в плазме крови через 2-4 часа после введения дозы составляло примерно 0,5. Полученные данные показывают, что зидовудин проникает через плаценту и обнаруживается в амниотической жидкости и крови плода. Зидовудин также был обнаружен в семенной жидкости и грудном молоке.Связывание зидовудина с белками плазмы крови относительно низкое (34-38 %), поэтому его взаимодействие с другими действующими веществами посредством их вытеснения из связи с белками плазмы крови не ожидается.Метаболизм5’-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом как в плазме крови, так и в моче, и составляет примерно 50-80 % принятой дозы, выводимой путем почечной экскреции. 3'-амино-3'-дезокситимидин был идентифицирован как метаболит зидовудина после внутривенного введения. ВыведениеПочечный клиренс зидовудина значительно превышает клиренс креатинина, что указывает на значительную канальцевую секрецию.Особые группы пациентовДетиУ детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели зидовудина сходны с таковыми у взрослых.Зидовудин хорошо всасывается из кишечника, для всех исследованных доз его биодоступность составляла 60-74 %, со средним значением 65 %. После приема зидовудина в виде раствора для приема внутрь в дозе 120мг/м2 и 180мг/м2 площади поверхности тела максимальная равновесная концентрация (Cssmax) составляла 4,45 мкмоль/л (1,19 мкг /мл) и 7,7 мкмоль/л (2,06 мкг/мл) соответственно.У детей среднее отношение концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости к его концентрации в плазме крови варьировало от 0,52 до 0,85 через 0,5-4 часа после приема препарата внутрь и составляло 0,87 через 1-5 часов после внутривенной инфузии длительностью 1 час.

Во время непрерывной внутривенной инфузии среднее отношение равновесной концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости к его концентрации в плазме крови составляло 0,24.При внутривенном введении средний конечный период полувыведения и общий клиренс составляли 1,5 часа и 30,9 мл/мин/кг соответственно. Основным метаболитом является 5'- глюкуронид зидовудина. После внутривенного введения 29 % дозы выводилось почками в неизмененном виде и 45 % дозы - в виде глюкуронида. Почечный клиренс зидовудина значительно превышает клиренс креатинина, что указывает на значительную канальцевую секрецию. Фармакокинетические данные, полученные у новорожденных и детей грудного возраста, свидетельствуют о пониженном глюкуронировании зидовудина у детей в возрасте менее 14 дней, что приводит к увеличению биодоступности, снижению клиренса и более продолжительному периоду полувыведения, однако в дальнейшем фармакокинетические параметры становятся сходными с таковыми у взрослых. Пациенты пожилого возрастаФармакокинетика зидовудина у пациентов старше 65 лет не изучалась.Пациенты с нарушением функции почекУ пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью максимальная концентрация зидовудина в плазме крови на 50 % превышает таковую у пациентов с нормальной функцией почек, при этом системная экспозиция зидовудина (площадь под кривой «концентрация-время») повышена на 100 %, однако период полувыведения значительно не изменяется. При нарушении функции почек наблюдается существенная кумуляция основного метаболита (5'-глюкуронида), однако признаков токсического действия при этом не наблюдается. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают значительного влияния на выведение зидовудина, но ускоряют выведение его глюкуронидного метаболита.Пациенты с нарушением функции печениДанные, полученные у пациентов с циррозом печени, указывают на возможность кумуляции зидовудина у пациентов с нарушением функции печени вследствие снижения глюкуронирования. Таким пациентам может потребоваться коррекция дозы зидовудина, однако представить точные рекомендации не представляется возможным ввиду ограниченности доступных данных.БеременностьФармакокинетика зидовудина изучалась в исследовании с участием 8 женщин во время последнего триместра беременности. По мере увеличения срока беременности признаков кумуляции зидовудина не наблюдалось. Фармакокинетика зидовудина была сходна с таковой у не беременных взрослых. Концентрация зидовудина в плазме крови детей при рождении была в целом аналогична концентрации в плазме крови матерей при родоразрешении, что согласуется с пассивным прохождением зидовудина через плаценту.

Показания

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной АРТ у взрослых и детей. Применение у беременных женщин (после 14 недель беременности) с ВИЧ-инфекцией и их новорожденных детей для снижения частоты передачи ВИЧ от матери плоду.

Способ применения и дозы

Внутрь.Терапию зидовудином должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.Режим дозированияВзрослые и подростки с массой тела не менее 30 кгРекомендуемая доза зидовудина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами составляет 250 мг или 300 мг два раза в сутки.Дети с массой тела не менее 9 кг, но менее 30 кгРекомендуемая доза зидовудина составляет 0,9 мл/кг (9 мг /кг) два раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами (например, для ребенка с массой тела 15 кг потребуется применение раствора для приема внутрь в дозе 13,5 мл два раза в сутки). Максимальная доза не должна превышать 300 мг (30 мл) два раза в сутки.Дети с массой тела не менее 4 кг, но менее 9 кгРекомендуемая доза зидовудина составляет 1,2 мл/кг (12 мг/кг) два раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами (например, для новорожденного с массой тела 5 кг потребуется применение раствора для приема внутрь в дозе 6 мл два раза в сутки).Имеющихся данных недостаточно для представления рекомендаций по режиму дозирования препарата у детей с массой тела менее 4 кг.Особые группы пациентовПациенты пожилого возрастаФармакокинетика зидовудина у пациентов в возрасте старше 65 лет не изучена, конкретные данные отсутствуют. Однако, поскольку для данной возрастной группы рекомендуется соблюдать особую осторожность по причине возрастных изменений, таких как снижение функции почек и изменение показателей крови, следует тщательно контролировать состояние таких пациентов до и во время применения зидовудина.Пациенты с нарушением функции почекДля пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени рекомендуемая доза зидовудина составляет 300-400 мг в сутки. В зависимости от показателей крови и клинического ответа, в дальнейшем может потребоваться коррекция дозы (см. подраздел «Фармакокинетика»). Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают значительного влияния на выведение зидовудина, но ускоряют выведение его глюкуронидного метаболита. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, рекомендуемая доза зидовудина составляет 100 мг каждые 6-8 часов.Пациенты с нарушением функции печениДанные, полученные у пациентов с циррозом печени, указывают на возможность кумуляции зидовудина у пациентов с нарушением

функции печени вследствие снижения глюкуронирования. Таким пациентам может потребоваться коррекция дозы зидовудина, однако представить точные рекомендации не представляется возможным ввиду ограниченности доступных данных. В случае невозможности контроля концентрации зидовудина в плазме крови врачу необходимо отслеживать клинические признаки непереносимости препарата и при необходимости провести коррекцию дозы и/или увеличить интервал между приемами препарата (см. раздел «Особые указания»).Пациенты с нежелательными реакциями со стороны кровиПациентам с уменьшением концентрации гемоглобина до значений от 7,5 г/дл (4,65 ммоль/л) до 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или с уменьшением числа нейтрофилов до значений от 0,75х 109/л до 1,0х 109/л может потребоваться снижение дозы или прерывание терапии зидовудином (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери плодуБыла показана эффективность следующих режимов дозирования зидовудина.Рекомендуемая доза зидовудина для беременных женщин (после 14 недель беременности) составляет 500 мг/сутки перорально (100 мг 5 раз в сутки) до начала родов. Во время родов и родоразрешения зидовудин следует вводить внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела на протяжении 1 часа с последующей непрерывной внутривенной инфузией в дозе 1 мг/кг/ч до пережатия пуповины.У новорожденных следует применять зидовудин в форме раствора для приема внутрь в дозе 0,2 мл/кг (2 мг/кг) массы тела каждые 6 часов, применение начинают в течение 12 часов с момента рождения и продолжают до достижения 6-недельного возраста. Для обеспечения точного дозирования у новорожденных необходимо использовать шприц соответствующего размера с градуировкой 0,1 мл.Примеры рекомендаций по дозированию препарата Ретровир®, раствор для приема внутрь, у новорожденных для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенкуМасса тела новорожденного в килограммах (кг)//Общий объем дозы в миллилитрах (мл) 0,2 мл/кг //Частота приема каждой дозы (в течение 24 часов)//Доза зидовудина в миллиграммах (мг) 2 мг/кг2,0 кг//0,4 мл//4 раза//4 мг5,0 кг//1,0 мл//4 раза//10 мгДетям, неспособным принимать препарат внутрь, следует вводить зидовудин в форме инфузий внутривенно в дозе 1,5 мг/кг массы тела на протяжении 30 минут каждые 6 часов.Инструкция по использованию дозирующего шприцаПрилагаемый дозирующий шприц и адаптер предназначены для точного дозирования препарата Ретровир®, раствор для приема внутрь.1) Снимите пластиковую пленку со шприца и адаптера.2) Отсоедините адаптер от шприца.3) Снимите крышку с флакона. Не выбрасывайте ее.4) Вставьте пластиковый адаптер в горлышко флакона, крепко удерживая флакон в руке.5) Плотно введите дозирующий шприц в отверстие адаптера. 6) Переверните флакон донышком вверх.7) Потяните за поршень дозирующего шприца и отмерьте точное количество первой порции от назначенной Вам полной дозы препарата.8) Переверните флакон горлышком вверх и извлеките шприц из

адаптера.9) Поместите шприц в рот таким образом, чтобы кончик шприца касался внутренней поверхности щеки. Медленно надавливайте на поршень шприца, постепенно проглатывая препарат. Не надавливайте на поршень слишком сильно и не направляйте шприц на заднюю стенку глотки, попадание струи раствора на заднюю стенку глотки может вызвать удушье.10) Повторите этапы 5-9 до получения полной дозы.11) Не оставляйте шприц во флаконе. После использования извлеките шприц и адаптер из флакона и тщательно промойте их чистой водой. Позвольте шприцу и адаптеру полностью высохнуть до следующего использования.12) Плотно закройте флакон крышкой.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к зидовудину или любому другому компоненту препарата, аномально низкое число нейтрофилов (менее 0,75 х 109/л), аномально низкое содержание гемоглобина (менее 7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л), новорожденные дети с гипербилирубинемией, требующей лечения, помимо фототерапии, новорожденные дети с повышенным уровнем трансаминаз (более чем в пять раз по сравнению с верхней границей нормы), дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и кормлении грудью

БеременностьБыло показано, что зидовудин проникает через плаценту. Зидовудин можно применять ранее 14 недель беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.Имеются сообщения о незначительном транзиторном повышении концентрации лактата в сыворотке крови, которое может быть обусловлено дисфункцией митохондрий, у новорожденных и детей грудного возраста, подвергавшихся воздействию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) во внутриутробном или перинатальном периоде. Клиническая значимость транзиторного повышения концентрации лактата в сыворотке крови неизвестна. Кроме того, имеются очень редкие сообщения о задержке развития, судорожных припадках и других неврологических нарушениях (например, увеличение тонуса мышц). Однако причинно-следственная связь между данными явлениями и воздействием НИОТ во время внутриутробного или перинатального периодов не установлена. Эти данные не влияют на существующие рекомендации по применению АРТ во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.Профилактика передачи ВИЧ от матери плодуВ исследовании ACTG 076 было показано, что применение зидовудина у беременных женщин после 14 недель беременности с последующим применением его у новорожденных детей приводило к снижению частоты вертикальной передачи ВИЧ

(частота инфицирования 23 % в группе плацебо по сравнению с 8 % в группе зидовудина). Пероральная терапия зидовудином начиналась в период между 14-й и 34-й неделями беременности и продолжалась до начала родов. Во время родов и родоразрешения зидовудин вводили внутривенно. Новорожденные получали зидовудин внутрь до достижения 6-недельного возраста. Новорожденным, неспособным принимать препарат внутрь, вводили зидовудин внутривенно.В исследовании, проведенном в 1998 г. в Центре по контролю заболеваний (CDC) в Таиланде, монотерапия зидовудином при приеме внутрь у беременных женщин, начиная с 36-й недели беременности и до родоразрешения, приводила к значительному снижению частоты передачи ВИЧ от матери плоду (частота инфицирования 19 % в группе плацебо по сравнению с 9 % в группе зидовудина). В этом исследовании матери не проводили грудное вскармливание своих детей. Долгосрочные последствия воздействия зидовудина на детей во внутриутробном или неонатальном периоде неизвестны. Исходя из данных по канцерогенности и мутагенности у животных, нельзя полностью исключить риск канцерогенного воздействия у человека. Значимость этих данных как для инфицированных, так и для неинфицированных детей, подвергавшихся воздействию зидовудина, неизвестна. Однако беременные женщины, рассматривающие возможность применения зидовудина во время беременности, должны быть осведомлены об этих данных. Период грудного вскармливанияСпециалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку зидовудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.Фертильность:Отсутствуют данные по влиянию зидовудина на фертильность у женщин. У мужчин применение зидовудина не влияет на количество, морфологию и подвижность сперматозоидов.

Побочные действия

Профиль нежелательных явлений аналогичен у взрослых и детей. Наиболее серьезными нежелательными реакциями являются анемия (может вызвать необходимость в переливании крови), нейтропения и лейкопения. Данные нарушения встречались чаще при применении более высоких доз (1200-1500 мг/сутки) и у пациентов с поздней стадией ВИЧ- инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения), в особенности у пациентов с числом CD4 клеток менее 100/мм3. Может возникнуть необходимость в снижении дозы или прекращении терапии (см. раздел «Особые указания»).Частота встречаемости нейтропении также была повышена у пациентов, у которых число нейтрофилов, концентрация гемоглобина и сывороточная концентрация витамина B12 были снижены на момент начала терапии зидовудином.У пациентов, получавших лечение

зидовудином, были зарегистрированы представленные ниже нежелательные явления. Нежелательные явления, связанные или возможно связанные с терапией зидовудином (нежелательные реакции, НР), перечислены ниже по классам органов и систем органов и абсолютной частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (⩾ 1/10), часто (⩾ 1/100 и Нарушения со стороны крови и лимфатической системыЧасто: анемия, нейтропения и лейкопения. Нечасто: панцитопения с гипоплазией костного мозга, тромбоцитопения.Редко: истинная эритроцитарная аплазия.Очень редко: апластическая анемия.Нарушения со стороны обмена веществ и питанияЧасто: гиперлактатемия.Редко: лактоацидоз в отсутствие гипоксемии, анорексия.Нарушения психикиРедко: тревога, депрессия. Нарушения со стороны нервной системыОчень часто: головная боль.Часто: головокружение.Редко: судороги, снижение ясности мышления, бессонница, парестезии, сонливость.Нарушения со стороны сердцаРедко: кардиомиопатия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостенияНечасто: одышка.Редко: кашель.Нарушения со стороны желудочно-кишечного трактаОчень часто: тошнота.Часто: рвота, диарея и боль в животе.Нечасто: метеоризм.Редко: пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия, панкреатит.Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путейЧасто: повышение активности ферментов печени и концентрации билирубина в крови.Редко: поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом.Нарушения со стороны кожи и подкожных тканейНечасто: сыпь, кожный зуд.Редко: крапивница, пигментация ногтей и кожи, повышенное потоотделение.Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканейЧасто: миалгия.Нечасто: миопатия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путейРедко: учащенное мочеиспускание.Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных железРедко: гинекомастия.Общие расстройства и нарушения в месте введенияЧасто: недомогание.Нечасто: астения, лихорадка и генерализованный болевой синдром. Редко: боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром, озноб.Имеющиеся данные, полученные как в плацебо-контролируемых, так и в открытых исследованиях, указывают на стабильное снижение частоты встречаемости тошноты и других часто сообщаемых клинических нежелательных реакций в динамике на протяжении первых нескольких недель терапии зидовудином.Нежелательные реакции при применении зидовудина для профилактики передачи ВИЧ- инфекции от матери плодуВ плацебо-контролируемом исследовании клинические нежелательные реакции и отклонения результатов лабораторных исследований от нормы в целом были сходными у женщин в группах зидовудина и плацебо. Однако у женщин, получавших лечение зидовудином, отмечалась тенденция к более частому возникновению анемии легкой и средней степени тяжести до начала родов.В том же исследовании у детей грудного возраста, подвергавшихся воздействию зидовудина при применении по данному

показанию, концентрация гемоглобина была незначительно ниже, чем у детей грудного возраста в группе плацебо, однако потребность в переливании крови отсутствовала. Анемия разрешалась в течение 6 недель после завершения терапии зидовудином. Другие клинические нежелательные реакции и отклонения результатов лабораторных исследований от нормы были сходными в группах зидовудина и плацебо. Долгосрочные последствия воздействия зидовудина на детей во внутриутробном и перинатальном периоде неизвестны.При применении зидовудина были зарегистрированы случаи развития лактоацидоза, в том числе с летальным исходом, который обычно сопровождался тяжелой гепатомегалией и стеатозом печени (см. раздел «Особые указания»).Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки, что было наиболее выражено на лице, конечностях и ягодицах. Во время терапии зидовудином пациентов необходимо регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии терапию зидовудином следует прекратить (см. раздел «Особые указания»).Во время проведения АРТ может отмечаться увеличение массы тела, а также повышение концентрации липидов и глюкозы в крови (см. раздел «Особые указания»).У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной АРТ возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), однако время их первичных проявлений варьирует в более широких пределах и такие явления могут возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел «Особые указания»).Зарегистрированы случаи развития остеонекроза, в особенности у пациентов с общепризнанными факторами риска, на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции или при длительной комбинированной АРТ. Частота встречаемости этого явления неизвестна (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы и признакиНе были выявлены какие-либо специфические симптомы или признаки острой передозировки зидовудином, кроме тех, которые перечислены в качестве нежелательных явлений.ЛечениеПациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков токсичности (см. раздел «Побочное действие») и получать необходимую поддерживающую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают значительного влияния на выведение зидовудина, но ускоряют выведение его глюкуронидного метаболита.

Взаимодействие с другими препаратами

Зидовудин преимущественно выводится из организма 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 АРТ вместе с другими НИОТ и препаратами из других групп (ИП ВИЧ, ННИОТ).Представленный ниже перечень взаимодействий не следует считать исчерпывающим, однако в нем отражены классы лекарственных препаратов, при применении которых вместе с зидовудином следует соблюдать осторожность.Ограниченные данные указывают на то, что при одновременном применении зидовудина с рифампицином площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) зидовудина в плазме крови снижается на 48 ± 34 %. Это может приводить к частичной или полной потере эффективности зидовудина. Следует избегать одновременного применения рифампицина и зидовудина (см. раздел «Особые указания»).Зидовудин в комбинации со ставудином проявляет антагонистические свойства in vitro. Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина (см. раздел «Особые указания»).Пробенецид увеличивает AUC зидовудина на 106% (в диапазоне от 100 до 170 %). Пациенты, получающие пробенецид и зидовудин, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет гематологической токсичности.Наблюдалось умеренное повышение максимальной концентрации (Cmax) зидовудина (на 28 %) при одновременном применении с ламивудином, однако общая экспозиция (AUC) при этом существенно не изменялась. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина. При одновременном применении зидовудина с фенитоином у некоторых пациентов отмечалось снижение, а у одного пациента - повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Следует тщательно контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови пациентов при одновременном применении с зидовудином.Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетические параметры атовахона. Однако фармакокинетические данные показали, что атовахон снижает скорость метаболизма зидовудина до его глюкуронидного метаболита (AUC зидовудина в равновесном состоянии была повышена на 33 %, и максимальная концентрация глюкуронида в плазме крови была понижена на 19 %). При применении зидовудина в дозах 500 или 600 мг/сутки и сопутствующего 3-недельного курса лечения острой пневмоцистной пневмонии атовахоном маловероятно увеличение частоты нежелательных реакций, связанных с повышенной концентрацией зидовудина в плазме крови. Рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациентов, получающих длительную терапию атовахоном.Вальпроевая кислота, флуконазол или метадон при одновременном применении с зидовудином увеличивают его AUC с соответствующим снижением клиренса. В связи с ограниченным объемом данных клиническая значимость данного явления неясна. Однако пациенты, получающие вальпроевую кислоту, флуконазол или метадон одновременно с зидовудином, должны находиться

под тщательным наблюдением на предмет потенциальной токсичности зидовудина. При применении зидовудина в составе схемы лечения ВИЧ-инфекции были зарегистрированы случаи обострения анемии на фоне приема рибавирина, хотя точный механизм этого явления остается неизвестным. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение зидовудина с рибавирином (см. раздел «Особые указания»). Если зидовудин уже включен в схему комбинированной АРТ, следует рассмотреть возможность его замены. Это особенно важно для пациентов с наличием индуцированной зидовудином анемии в анамнезе.Другие действующие вещества, включая, помимо прочего, ацетилсалициловую кислоту, кодеин, метадон, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон и 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.Сопутствующее лечение, в особенности интенсивная терапия, потенциально нефротоксическими или миелосупрессивными лекарственными препаратами (такими как пентамидин для системного применения, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин) также может увеличить риск развития нежелательных реакций на зидовудин. В случае необходимости сопутствующего применения зидовудина и любого из перечисленных лекарственных препаратов требуется особенно тщательный контроль функции почек и показателей крови, и при необходимости следует уменьшить дозу одного или нескольких лекарственных препаратов.Ограниченные данные клинических исследований не указывают на значительное увеличение риска развития нежелательных реакций на зидовудин при одновременном применении с ко-тримоксазолом, пентамидином в форме аэрозоля, пириметамином и ацикловиром в профилактических дозах.Кларитромицин в форме таблеток ухудшает всасывание зидовудина. Этого можно избежать путем разделения приема зидовудина и кларитромицина по крайней мере на два часа.

Особые указания

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью АРТ существенно снижает риск передачи ВИЧ половым путем, исключать этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать соответствующие меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными рекомендациями. Зидовудин не излечивает ВИЧ-инфекцию или синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). У пациентов, получающих лечение зидовудином или любой другой АРТ, могут по-прежнему развиваться оппортунистические инфекции и другие

осложнения ВИЧ- инфекции.Следует избегать одновременного применения рифампицина или ставудина с зидовудином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).Нежелательные реакции со стороны кровиУ пациентов, получающих лечение зидовудином, можно ожидать развитие анемии (обычно наблюдается через 6 недель после начала применения зидовудина, но иногда возникает раньше), нейтропении (обычно наблюдается через 4 недели после начала применения зидовудина, но иногда возникает раньше) и лейкопении (обычно вторичной по отношению к нейтропении). Данные явления развивались чаще при применении более высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сутки) и у пациентов со сниженным костномозговым резервом до начала лечения, особенно на поздней стадии ВИЧ-инфекции (см. раздел «Побочное действие»).Необходимо тщательно контролировать показатели крови. Для пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции с клиническими проявлениями обычно рекомендуется проведение анализа крови по крайней мере каждые две недели в течение первых трех месяцев терапии и впоследствии не реже одного раза в месяц. В зависимости от общего состояния пациента анализ крови можно проводить реже, например, каждые 1-3 месяца.При уменьшении концентрации гемоглобина до 7,5-9,0 г/дл (4,65-5,59 ммоль/л) или уменьшении числа нейтрофилов до 0,75-1,0 х 109/л можно снизить суточную дозу до появления признаков восстановления костного мозга, в качестве альтернативы можно ускорить восстановление путем краткосрочного (2-4 недели) прерывания терапии зидовудином. Восстановление костного мозга обычно наблюдается в течение 2 недель, после чего можно возобновить лечение зидовудином в более низкой дозе. У пациентов с выраженной анемией коррекция дозы не всегда устраняет необходимость в переливании крови (см. раздел «Противопоказания»).ЛактоацидозНа фоне применения зидовудина были зарегистрированы случаи развития лактоацидоза, как правило, с гепатомегалией и стеатозом печени.Ранние симптомы (симптоматическая гиперлактатемия) включают доброкачественные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе), неспецифичное недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела, симптомы со стороны дыхательной системы (быстрое и/или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).Лактоацидоз связан с высокой частотой летальных исходов и может сопровождаться панкреатитом, печеночной или почечной недостаточностью.Лактоацидоз обычно развивается после нескольких месяцев лечения.Лечение зидовудином необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза /лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз.Следует соблюдать осторожность при применении зидовудина для лечения любого пациента (в особенности — женщин с избыточной 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 ко-инфекцией вирусом гепатита С, получающие лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять собой группу особого риска. Пациенты с повышенным риском требуют особого внимания. Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействияАналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, что наиболее выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Зарегистрированы случаи развития митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения, главным образом эти случаи были связаны со схемами лечения, содержащими зидовудин. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являлись транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (повышение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные нарушения транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность развития митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Представленные данные не влияют на текущие рекомендации по применению АРТ у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. ЛипоатрофияЛечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки, что было связано с митохондриальной токсичностью. Частота возникновения и степень тяжести липоатрофии связаны с суммарной экспозицией. Такая потеря жировой клетчатки, которая наиболее выражена на лице, конечностях и ягодицах, может быть необратимой после перехода на схему лечения, не содержащую зидовудин. Во время терапии зидовудином и другими препаратами, содержащими зидовудин, пациентов необходимо регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии. При подозрении на развитие липоатрофии следует перейти на альтернативный режим терапии.Масса тела и метаболические параметрыВо время АРТ может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови. Эти изменения могут быть в какой-то степени связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Контроль 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.Заболевания печениУ пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести в отсутствие цирроза (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) клиренс зидовудина сопоставим с клиренсом у здоровых добровольцев, поэтому коррекция дозы зидовудина не требуется. У пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени тяжести (7-15 баллов по шкале Чайлд-Пью) невозможно дать точные рекомендации по дозированию в связи с наблюдаемой высокой вариабельностью экспозиции зидовудина, поэтому в этой группе пациентов применение зидовудина не рекомендуется.Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную АРТ, подвержены повышенному риску развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных явлений со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению данных лекарственных препаратов.У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени во время проведения комбинированной АРТ. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).Синдром восстановления иммунитетаУ ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной АРТ возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала комбинированной АРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и /или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii. Появление любых симптомов воспаления требует обследования и, при необходимости, лечения.Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время их первичных проявлений варьирует в более широких пределах и заболевание может возникать через много месяцев после начала терапии.Пациентов следует предупредить о возможных последствиях одновременного применения других лекарственных препаратов без назначения врача (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Применение у пожилых пациентов, пациентов с нарушениями функции почек или печени: см. раздел «Способ применения и дозы».ОстеонекрозНесмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий

индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.Сопутствующий вирусный гепатит СОдновременное применение рибавирина с зидовудином не рекомендуется по причине повышенного риска развития анемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).У пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С и получающих комбинированную антиретровирусную терапию по поводу ВИЧ одновременно с интерфероном альфа в сочетании с рибавирином или без него, наблюдалось развитие печеночной недостаточности (иногда с летальным исходом). Необходимо обеспечить наблюдение за пациентами, получающими интерферон альфа с рибавирином или без него и зидовудин, с целью выявления токсического действия, связанного с лечением, особенно развития печеночной недостаточности, нейтропении и анемии. В таких случаях следует рассмотреть вопрос о прекращении применения зидовудина. Также следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения применения интерферона альфа, рибавирина или обоих препаратов в случае усиления клинических проявлений токсичности, включая развитие печеночной недостаточности (например, более 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. инструкцию по применению для интерферона альфа и рибавирина).Миопатия и миозитМиопатия и миозит с патологическими изменениями, характерными для течения ВИЧ- инфекции, были связаны с продолжительным применением зидовудина.Вспомогательные веществаСироп декстрозы гидрогенизированнойПрепарат содержит сироп декстрозы гидрогенизированной, который может оказывать легкое слабительное действие. Пациентам с редкими наследственными нарушениями непереносимости фруктозы не следует принимать данный лекарственный препарат.Натрия бензоатРазвитие билирубинемии вследствие вытеснения билирубина из связей с альбумином может приводить к развитию неонатальной желтухи и впоследствии - ядерной желтухи (отложению неконъюгированного билирубина в тканях головного мозга). НатрийДанный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на единицу дозирования, т. е. практически не содержит натрия. ПропиленгликольАроматизатор клубничный и ароматизатор белый сахар содержат пропиленгликоль, препарат содержит 9,6 мг пропиленгликоля в 1 мл. Одновременное применение с любыми субстратами алкогольдегидрогеназы, например, с этанолом может приводить к развитию серьезных нежелательных реакций у новорожденных. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Исследования влияния зидовудина на способность к управлению транспортными средствами или работе с механизмами не проводились. Фармакологические свойства данного действующего вещества не позволяют предсказать неблагоприятное влияние на эти виды деятельности. Тем не менее, при оценке способности пациента к управлению

транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать его клиническое состояние и профиль нежелательных явлений зидовудина.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.Хранить в недоступном для детей месте.