

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
АЗИДОТИМИДИН

Регистрационный номер:

Торговое название: Азидотимидин

Международное непатентованное название: Зидовудин

Лекарственная форма: Капсулы

Состав:

Одна капсула содержит:

Активные вещества: зидовудин - 100 мг,

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, кальция стеарат.

Состав твердых желатиновых капсул: железа оксид красный и/или железа оксид черный и/или железа оксид желтый и/или титана диоксид;

красители отсутствуют;

консерванты: метилгидроксibenзоат, пропилигидроксibenзоат, уксусная кислота, желатин.

Описание: Твердые желатиновые капсулы № 1 белого, желтого цвета или двухцветные с белого цвета корпусом и желтой крышечкой. Содержимое капсул порошок и гранулы белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: [J05AF01]

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Зидовудин является аналогом тимидина и относится к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Обладает высокой ингибирующей активностью в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Попадая в клетку (как в инфицированную, так и в интактную), при участии клеточных тимидинкиназы, тимидилаткиназы и неспецифической киназы фосфорилируется с образованием соответственно моно-, ди- и трифосфатного соединения. Зидовудина трифосфат является как ингибитором, так и субстратом вирусной обратной транскриптазы. Включение зидовудина трифосфата, имеющего структурное сходство с тимидинтрифосфатом, в цепочку ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование ретровирусной ДНК. Увеличивает количество CD4+ клеток, повышает сопротивляемость организма к инфекции. Способность ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в 100 раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу альфа человека.

Зидовудин активен в отношении вируса гепатита В и вируса Эпштейна-Барр *in vitro*; однако при использовании в качестве монотерапии у больных гепатитом В и СПИДом он незначительно подавляет репликацию вируса гепатита В.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры зидовудина у детей старше 3 месяцев и у взрослых во многом схожи. Зидовудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Биодоступность составляет 60-70%. Прием с жирной пищей снижает скорость и степень всасывания. Максимальная концентрация в крови после приема внутрь достигается через 30-90 мин. Связь с белками плазмы относительно низкая (34-38%). Объем распределения 1,6 л/кг. Проникает в большинство тканей и жидкостей организма, через плаценту и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Концентрация в спинномозговой жидкости (СМЖ) составляет 15-64% от концентрации в плазме. У детей концентрация в СМЖ - 24% от содержания в плазме. Определяется в амниотической жидкости и в крови плода; концентрация зидовудина в плазме у детей при рождении такая же, как у матерей во время родов. Обнаруживается в грудном молоке. Накапливается в семенной жидкости, где его концентрации превышают таковые в сыворотке крови в 1,3-20,4 раза, но не влияет на выделение ВИЧ с семенной жидкостью и поэтому не может предупреждать передачу ВИЧ половым путем.

Метаболизируется в печени, где происходит конъюгация с глюкуроновой кислотой. Основной неактивный метаболит - 3'-азидо-3'-дезоксидеокси-5'-О-бета-D-глюкопиранурилозилтимидин, период полувыведения ($T_{1/2}$) которого при нормальной функции почек - 1 ч, при почечной недостаточности - 8 ч, при анурии - 29-94 ч, при циррозе печени варьирует в зависимости от степени выраженности печеночной недостаточности, в среднем - 2,4 ч; выводится почками и не обладает противовирусной активностью.

В неизмененном виде выводится почками 14-18% зидовудина, у детей - 30%; в виде глюкуронидов - 60-74%, у детей - 45%. Не кумулирует. $T_{1/2}$ из клеток - 3,3 ч, из сыворотки крови у взрослых - около 1 ч (0,8-1,2 ч), при почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) - 1,4-2,9 ч, при циррозе печени варьирует в зависимости от степени выраженности печеночной недостаточности, в среднем - 2,4 ч; у новорожденных (матери которых получали зидовудин) - 13 ч.

Почечный клиренс - 27,1 мл/мин/кг, у детей - 30,9 мл/мин/кг, превышает КК, что указывает на выведение значительной части препарата с помощью канальцевой секреции.

При хронической почечной недостаточности возможно накопление метаболитов (конъюгатов с глюкуроновой кислотой), что повышает риск проявления токсического действия. У больных циррозом печени и печеночной недостаточностью возможна кумуляция вследствие снижения интенсивности связывания с глюкуроновой кислотой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у детей и взрослых;
- профилактика трансплацентарного ВИЧ-инфицирования плода;
- профилактика профессионального заражения лиц, получивших уколы и порезы при работе с ВИЧ-загрязненным материалом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к зидовудину или любому компоненту препарата;
- нейтропения/лейкопения (число нейтрофилов ниже $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ или 750/мкл);
- анемия (уровень гемоглобина ниже 7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л);
- детский возраст до 3-х лет;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью:

Угнетение костномозгового кроветворения, дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты, печеночная недостаточность, пожилой возраст, ожирение, гепатомегалия, гепатит или любые известные факторы риска заболеваний печени.

Беременность и период лактации

Зидовудин проникает через плаценту. Не рекомендуется назначать женщинам до 14 недели беременности. При необходимости назначения препарата до 14 недели беременности следует тщательно соотнести предполагаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода.

В случае применения препарата в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости, независимо от приёма пищи.

Взрослые и дети старше 12 лет:

по 500-600 мг в сутки в 2-3 приёма в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Дети от 3-х до 12 лет:

из расчета 360-480 мг/м², разделенные на 3-4 приема, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

При снижении содержания гемоглобина на 25% от исходного содержания, числа нейтрофилов на 50% от исходного суточную дозу уменьшают в 2 раза или временно отменяют. После восстановления показателей доза может быть вновь увеличена до исходных суточных значений. Лечение прекращают, если содержание гемоглобина меньше 75 г/л или число нейтрофилов ниже $0,75 \times 10^9$ /л.

Профилактика трансплацентарной передачи ВИЧ

По 100 мг 5 раз в сутки, начиная с 14 недели беременности, или по 300 мг 2 раза в сутки, начиная с 36 недели беременности до начала родовой деятельности, затем по 300 мг каждые 3 часа до момента отделения ребенка от матери (пересечения пуповины).

Профилактика профессионального заражения ВИЧ: 600 мг в сутки в 2-3 приема, в течение 4 недель. Химиопрофилактику парентеральной передачи ВИЧ рекомендуется начинать не позднее, чем через 72 часа после возможного инфицирования.

Пациенты с нарушением функции печени. При печёночной недостаточности может возникнуть потребность в коррекции режима дозирования. В этом случае необходимо откорректировать дозу препарата и/или увеличить интервал между приёмами доз.

Пациенты с нарушением функции почек. При КК более 10 мл/мин коррекции режимов дозирования не требуется. При тяжёлых нарушениях функции почек рекомендуемая доза зидовудина составляет 300-400 мг в сутки. В зависимости от изменений периферической картины крови и клинического эффекта может потребоваться дальнейшая коррекция дозы препарата.

Пациенты пожилого возраста. Специальных рекомендаций по изменению режима дозирования у пожилых пациентов нет; следует учитывать возрастное снижение функции почек и изменения показателей периферической крови.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы крови и кроветворных органов: миелосупрессия, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения с гипоплазией костного мозга, апластическая анемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диспепсия, анорексия, извращение вкуса, боль в животе, диарея, метеоризм, пигментация слизистой оболочки

полости рта, гепатомегалия со стеатозом, повышение концентрации билирубина и активности «печеночных» ферментов, панкреатит.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, бессонница, сонливость, слабость, вялость, снижение умственной работоспособности; чувство тревоги, депрессия, судороги.

Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: учащённое мочеиспускание, гиперкреатининемия.

Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: молочнокислый ацидоз при отсутствии гипоксемии и анорексии, гинекомастия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, миопатия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: пигментация ногтей и кожи, повышенное потоотделение.

Прочие: недомогание, лихорадка, болевой синдром различной локализации, озноб, повышение активности сывороточной амилазы, развитие вторичной инфекции, перераспределение жировой ткани.

Оценивая переносимость препарата, следует учитывать, что кожные высыпания, головокружение, слабость, головная боль, анорексия, диарея, миалгия, анемия, тромбоцитопения могут быть проявлением самой ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний, связанных с ней, а не токсическим действием зидовудина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление проявлений описанных побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны при выведении зидовудина, но ускоряют элиминацию глюкуронового метаболита.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ и другие виды взаимодействия

Парацетамол увеличивает частоту возникновения нейтропении вследствие угнетения метаболизма зидовудина (оба препарата глюкуронируются).

Ингибиторы микросомального окисления в печени (в т.ч. *ацетилсалициловая кислота, морфин, кодеин, индометацин, вальпроевая кислота, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, инозин пранобекс*) повышают концентрацию зидовудина в плазме.

Лекарственные средства, обладающие нефротоксичным и миелосупрессивным действием (*дапсон, пентамидин, пириметамин, амфотерицин В, флуцитозин, ганцикловир, винкристин, винбластин, интерферон альфа, доксорубицин, ко-тримоксазол*), увеличивают риск токсического действия зидовудина.

Пробеницид и другие ингибиторы канальцевой секреции удлиняют период полувыведения зидовудина.

При совместном применении с *фенитоином* возможно изменение концентрации последнего в крови.

Зидовудин увеличивает концентрацию *флуконазола*.

Отмечается синергидное действие с другими лекарственными средствами, применяемыми против ВИЧ (особенно *ламивудином*), в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток.

Рибавирин подавляет фосфорилирование зидовудина до трифосфата (не рекомендуется применять одновременно).

Ставудин оказывает антагонистическое действие при соотношении молярных концентраций ставудина и зидовудина 20:1 (не рекомендуется одновременный прием).

Рифампицин снижает концентрацию зидовудина в плазме, что может приводить к снижению эффективности последнего (не рекомендуется применять одновременно).

Абсорбция зидовудина снижается при одновременном приеме с таблетками *кларитромицина*; в связи с этим рекомендуется принимать препараты с интервалом в два часа. *Лучевая терапия* усиливает миелосупрессивное действие зидовудина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение зидовудином должно проходить только под наблюдением врача.

Нерегулярный прием препарата может привести к развитию устойчивости вируса и снижению эффективности лечения. При пропуске приема очередной дозы не следует удваивать следующую.

Частота развития побочных эффектов, как правило, связана с дозой и длительностью применения препарата (чаще встречаются на поздних стадиях заболевания). Головокружение, слабость, потеря аппетита, диарея, возможные в первые дни приема, впоследствии значительно уменьшаются или исчезают в течение нескольких недель терапии зидовудином.

Молочнокислый ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом могут иметь фатальный исход, поэтому при появлении клинических или лабораторных признаков молочнокислого ацидоза или токсического поражения печени зидовудин следует отменить.

Во время лечения необходимо проводить систематический контроль картины периферической крови: 1 раз в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, затем - 1 раз в месяц.

Гематологические изменения появляются обычно через 4-6 недель от начала терапии (анемия и нейтропения чаще развиваются на фоне высоких доз зидовудина (1,2-1,5 г/сут) у больных со снижением содержания CD4+ клеток, с запущенной ВИЧ-инфекцией (при сниженном резерве костного мозга до начала терапии), дефицитом витамина B12. При снижении гемоглобина более чем на 25% или уменьшении числа нейтрофилов более чем на 50% по сравнению с исходными данными анализ крови проводят чаще.

Необходимо производить систематический биохимический контроль функции печени: в первые 3 месяца лечения – каждые 2 недели, затем – не реже 1 раза в месяц. Во всех случаях появления клинических или лабораторных признаков токсического поражения печени или молочнокислого ацидоза зидовудин следует отменить.

При одновременном назначении зидовудина и любого из препаратов, обладающих нефро- или миелотоксическим действием, следует тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели.

В процессе лечения следует осуществлять мониторинг иммунного статуса больных. У больных, получающих препарат, могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции.

Антиретровирусная терапия не предотвращает передачу ВИЧ при половом контакте и через инфицированную кровь (необходимо предпринимать соответствующие меры безопасности).

Необходимо информировать пациента об опасности применения одновременно с зидовудином препаратов безрецептурного отпуска без предварительной консультации с лечащим врачом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска:

По 100 капсул в банках с навинчиваемыми крышками из полиэтилена.

По 1 банке пластиковой вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения:

Список Б. В сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности:

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек:

Отпуск по рецепту врача.

Предприятие-производитель/Организация, принимающая претензии потребителей:

ЗАО «Биофарма», Россия, 142279,

Московская обл., Серпуховской р-н, пос. Оболенск, корп. 72 «А».

Тел./факс: Т./ф. (4967) 36-07-71,

www.biopharma.ru

e-mail: info@biopharma.ru

Генеральный директор

Управляющей компании ООО «ЕвроПроект»,

осуществляющей функции единоличного

исполнительного органа ЗАО «Биофарма»

Л. Апананский

