

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ЗИДОВУДИН

Регистрационный номер: ЛП-004317
Горизонтальное наименование: Зидовудин
Международное непатентованное наименование: зидовудин
Лекарственная форма: раствор для приема внутрь
Состав на 1 мл раствора:
Действующее вещество: зидовудин – 10,0 мг,
Вспомогательные вещества: мальтитол – 640,0 мг; глицерол – 100,0 мг; натрия сахаринат – 2,0 мг; лимонная кислота – 3–5 мг; натрия бензоат – 2,0 мг; ароматизатор клубничный – 0,5 мг; вода – до 1 мл.
Описание: прозрачный, бесцветный или светло-желтый раствор с характерным запахом.
Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство.
Код АТХ: J05FA01
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Зидовудин – противовирусный препарат, аналог тимидина, *in vitro* высокоактивный в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Зидовудин подавляет фосфорилирование как в инфицированных, так и в интактных клетках с образованием монофосфата посредством клеточной тимидинкиназы. Последующее фосфорилирование зидовудина монофосфата до зидовудина дифосфата, а затем до зидовудина трифосфата катализируются клеточной тимидилатиназой и неспецифическими киназами соответствующих нуклеотидов. Зидовудин трифосфат действует как ингибитор и субстрат для вирусной обратной транскриптазы. Образование протовирусной ДНК блокируется встраиванием зидовудина трифосфата в ее цепь, что приводит к обрыву цепи. Конкуренция зидовудина трифосфата за обратную транскриптазу ВИЧ примерно в 100 раз сильнее, чем за клеточную α-полимеразу ДНК человека. Антагонизма между зидовудином и другими антиретровирусными препаратами (за исключением, диданозином, ламивудином и интерфероном альфа) *in vitro* не наблюдалось. Развитие резистентности к аналогу тимидина (зидовудин — один из них) происходит в результате постепенного накопления специфических мутаций в 6 кодонах (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогу тимидина в результате комбинированных мутаций в кодонах 41 и/или 215 или комбинации, по крайней мере, 4 из 6 мутаций. Данные мутации не вызывают перекрестную резистентность к другим аналогам нуклеозидов, что позволяет в дальнейшем применять для лечения ВИЧ-инфекции другие ингибиторы обратной транскриптазы. Два вида мутаций приводят к развитию множественной лекарственной резистентности. В одном случае мутации происходят в 62, 75, 77, 116 и 151 кодонах обратной транскриптазы ВИЧ, и во втором случае речь идет о T69S мутации с вставкой 6-ти пар азотистых оснований в этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину, а также к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ). Оба вида этих мутаций значительно ограничивают терапевтические возможности при ВИЧ-инфекции.

Снижение чувствительности к зидовудину *in vitro* изолятов ВИЧ наблюдалось при длительном лечении ВИЧ-инфекции зидовудином. Имеющиеся данные указывают на то, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции частота и степень снижения чувствительности *in vitro* существенно меньше, чем на поздних стадиях заболевания. В настоящее время связь между чувствительностью к зидовудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии не изучена. Определение чувствительности *in vitro* не было стандартизировано, и результаты могут варьировать в зависимости от методологических факторов. Исследования *in vitro* зидовудина в комбинации с ламивудином показали, что резистентные к зидовудину изоляты вируса становятся чувствительными к зидовудину при одновременном приобретении резистентности к ламивудину. Клинические исследования продемонстрировали тот факт, что применение зидовудина в комбинации с ламивудином задерживает появление резистентных зидовудину изолятов вируса у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРТ). Зидовудин широко применяется как компонент комбинированной АРТ совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или других классов (ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП ВИЧ), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)).

Фармакокинетика
Всасывание
Зидовудин хорошо всасывается после перорального приема, биодоступность составляет 60–70 %. Средние значения максимальной концентрации в равновесном состоянии (C_{max}) и минимальной концентрации в равновесном состоянии (C_{min}) в плазме крови при приеме 5 мг/кг зидовудина каждые 4 часа составляют 7,1 и 0,4 мкмоль соответственно (или 1,9 и 0,1 мкг/мл).
Распределение
Связывание с белками плазмы крови относительно низкое, составляет 34–38 %, поэтому взаимодействие с другими препаратами, влияющими на связывание с белками плазмы крови, маловероятно. Зидовудин проникает в спинномозговую жидкость, плаценту, амниотическую жидкость, кровь плода, сперму и грудное молоко.
Метаболизм
5-глюкоуронид зидовудина является основным конечным метаболитом зидовудина, определяется в плазме крови и моче и составляет примерно 50–80 % от дозы препарата, которая выводится почками.
Высвечение
Полный клиренс зидовудина намного превышает клиренс креатинина, что указывает на преимущественное выведение зидовудина с помощью канальцевой секреции.
Особые группы пациентов
Дети
У детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели сходны с таковыми у взрослых. Зидовудин хорошо всасывается из кишечника, биодоступность составляет 60-74 % со средним значением 65 %. После приема зидовудина в дозах 120 мг/кг и 180 мг/кг площади поверхности тела в виде раствора для приема внутрь максимальная равновесная концентрация составляла 4,45 мкмг (1,19 мкг/мл) и 7,17 мкмг (2,06 мкг/мл) соответственно. У детей с средним соотношением соотношения концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости и плазме крови варьировал от 0,52 до 0,85 через 0,5-4 часа после приема препарата внутрь. Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что глюкуронизация зидовудина у новорожденных и детей грудного возраста снижена, что приводит к увеличению биодоступности. Снижение клиренса и более продолжительный период полувыведения регистрируются у новорожденных младше 14 дней, затем фармакокинетические параметры становятся сходными с таковыми у взрослых.
Пациенты пожилого возраста
Фармакокинетика зидовудина у пациентов старше 65 лет не изучена.
Пациенты с нарушением функции почек
У пациентов с прогрессирующим нарушением функции почек максимальная концентрация зидовудина в плазме крови повышается на 50 % по сравнению с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Площадь под кривой «концентрация – время» зидовудина (AUC) увеличивается на 100 %, период полувыведения значительно не изменяется. При нарушении функции почек наблюдается существенная кумуляция основного метаболита 5-глюкоуронида зидовудина, однако признака токсического действия при этом не выявляется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на выведение зидовудина, в то же время выведение 5-глюкоуронида зидовудина усиливается.
Пациенты с нарушением функции печени
При нарушении функции печени может наблюдаться кумуляция зидовудина вследствие снижения глюкуронизации, что может потребовать коррекции дозы препарата, однако поскольку имеются только ограниченные данные, точные рекомендации предоставить невозможно.
Беременность
Фармакокинетика зидовудина изучалась в исследовании у 8 женщин в течение последнего триместра беременности. По мере увеличения срока беременности признаков накопления зидовудина не наблюдалось. Фармакокинетика зидовудина была сходна с таковой у небеременных взрослых. Концентрации зидовудина в плазме крови грудных детей при рождении были аналогичны концентрациям в плазме крови у матерей, что свидетельствует о пассивном прохождении зидовудина через плаценту.

Показания к применению

- Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной терапии;
- Лечение ВИЧ-инфекции у беременных женщин для снижения частоты трансплацентарной передачи ВИЧ от матери плоду.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к зидовудину или любому другому компоненту препарата;
- нейтропения (число нейтрофилов менее 0,75 × 10⁹/л);
- снижение содержания гемоглобина (менее 75 г/л или 4,65 ммоль/л).

С осторожностью

- пациенты пожилого возраста;
- гнетение костного мозга (лейкопения, анемия);
- анемия (гемоглобин 75-90 г/л);
- печеночная недостаточность;
- гепатомегалия, гепатит или любые факторы риска заболеваний печени;
- нейтропения/лейкопения (число нейтрофилов 0,75-1,0*10⁹/л или 750-1000/мкл);
- дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты;

• ожирение.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Фертильность
Нет данных о влиянии зидовудина на детородную функцию женщин. У мужчин прием зидовудина не влияет на состав спермы, морфологию и подвижность сперматозоидов.
Беременность
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, проходящем повышении концентрации лактата в сыворотке крови, которое может быть обусловлено дисфункцией митохондрий у новорожденных и младенцев, подвергавшихся воздействию НИОТ во внутриутробной или перинатальном периоде. Клиническая значимость проходящего повышения концентрации лактата в сыворотке крови неизвестна. Имеются очень редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадков и прочих неврологических нарушений (например, увеличение тонуса мышц). Тем не менее, причинно-следственная связь между данными явлениями и внутриутробной или перинатальной экспозицией НИОТ не установлена. Эти данные не влияют на настоящие рекомендации по применению АРТ при беременности по профилактике вертикального пути передачи ВИЧ.
Профилактика передачи ВИЧ от матери плоду
Применение зидовудина после 14 недель беременности с последующим приемом еще одного нуклеозидного препарата приводит к снижению частоты вертикальной передачи ВИЧ (частота инфицирования 23 % в группе плацебо по сравнению с 8 % в группе зидовудина). Терапия зидовудином для приема внутрь начиналась в период между 14-й и 34-й неделей беременности и продолжалась до начала родов. Во время родов зидовудин вводили внутривенно. Новорожденные получали зидовудин внутрь до 6-недельного возраста. Новорожденным, несостоявшим прием препарата внутрь, или/или зидовудин в виде инъекций. В исследовании монотерапия зидовудином при приеме внутрь у беременных женщин, начиная с 36-й недели беременности и до родов, приводила к значительному снижению частоты передачи ВИЧ от матери плоду (частота инеции 19 % в группе плацебо по сравнению с 9 % в группе зидовудина). У этом исследовании были выявлены следующие результаты. Зидовудин, принимаемый внутрь, в течение 16 раз объективно снижал вирусную нагрузку. Отдельные последствия применения зидовудина в детой, получивших его во внутриутробном или неонатальном периодах, неизвестны. На основании данных по канцерогенности и мутагенности у животных, нельзя полностью исключить возможность канцерогенного влияния у человека. Значимость этих данных для инфицированных и неинфицированных грудных детей, включая зидовудин в комбинации с другими препаратами, неизвестна. Беременные женщины, рассматривающие применение зидовудина во время беременности, должны учитывать эти данные.

Период грудного вскармливания
Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациентам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Так как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.
Способ применения и дозы
Лечение препаратом Зидовудин должен проводить врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.
Препарат Зидовудин предназначен для приема внутрь.
Перед приемом для проверки массы тела не менее 30 кг.
Рекомендуемая доза составляет 500 или 600 мг в сутки, разделенная на два приема, в составе комбинированной терапии.
Особые группы пациентов.
Дети с массой тела не менее 9 кг, но менее 30 кг
Рекомендуемая доза составляет 18 мг/кг в сутки, разделенная на два приема, в составе комбинированной терапии. Максимальная суточная доза не должна превышать 600 мг (300 мг 2 раза в сутки).
Дети с массой тела не менее 4 кг, но менее 9 кг
Рекомендуемая доза составляет 24 мг/кг в сутки, разделена на два приема, в составе комбинированной терапии.
Пациенты с нарушением функции почек
При тяжелой степени нарушения функции почек рекомендуемая доза препарата составляет 300-400 мг в сутки. В зависимости от реакции со стороны периферической крови и клинического эффекта может потребоваться дальнейшая коррекция дозы.
Пациенты с нарушением функции печени
Данные, полученные у пациентов с циррозом печени, свидетельствуют о том, что у пациентов с нарушением функции печени может происходить кумуляция зидовудина из-за снижения глюкуронизации, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы. Если мониторингирование концентрации зидовудина в плазме крови невозможно, то врачу следует обращать особое внимание на клинические признаки нарушения функции печени.
Коррекция дозы при нежелательных реакциях со стороны системы кровотоворения
Адекватная коррекция режима дозирования - уменьшение дозы или отмена препарата Зидовудин - может потребоваться у пациентов при нежелательных реакциях со стороны системы кровотоворения (в случае снижения концентрации гемоглобина до 75-90 г/л (4,65-5,59 ммоль/л) или количества нейтрофилов до 0,75-1,0 × 10⁹/л).
Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду
Была показана эффективность следующих 2 схем профилактики для беременных женщин:

- Беременным женщинам, начиная со срока беременности 14 недель, рекомендуется назначать препарат Зидовудин внутрь до начала родов в дозе 500 мг/сутки (100 мг 5 раз в сутки). Во время родов зидовудин в лекарственной форме для внутривенного введения вводится внутривенно в дозе 2 мг/кг в течение 1 часа с последующей продолжительной внутривенной инфузией в дозе 1 мг/кг/ч до момента пережатия пуповины.
- Беременным женщинам, начиная с 36 недель беременности, рекомендуется назначать препарат Зидовудин в дозе 600 мг/сутки (по 300 мг два раза в сутки) внутрь до начала родов. Затем каждые 3 часа по 300 мг препарата Зидовудин внутрь от начала родов до родоразрешения.

Далее новорожденным показано назначение препарата Зидовудин раствор для приема внутрь в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 6 часов, начиная не позднее 12 часов после рождения и продолжая до возраста 6 недель. Новорожденным, которые не могут принимать раствор препарата Зидовудин внутрь, необходимо вводить зидовудин в лекарственной форме для внутривенного введения в дозе 1,5 мг/кг массы тела в течение 30 минут каждые 6 ч.
Инструкция по использованию дозирующего шприца
Прилагаемый дозирующий шприц и адаптер предназначены для точного дозирования препарата Зидовудин, раствор для приема внутрь.
1. Снимите крышку с флакона.
2. Вставьте дозирующий шприц в горлышко флакона.
3. Переверните флакон.
4. Потянув за поршень дозирующего шприца, отмерьте точное количество первой порции от назначенной Вам полной дозы препарата.
5. Переверните флакон горлышком вверх, извлеките шприц.
6. Не оставляйте шприц во флаконе, дождитесь, пока раствор препарата, медленно надавливая на поршень шприца. Не надавливайте на поршень слишком сильно, раствор может попасть на заднюю стенку глотки и вызвать удушье.
7. Повторите процедуры 3-7 до получения полной дозы.
8. Не оставляйте шприц во флаконе, после использования тщательно промойте дозирующий шприц чистой водой.
9. Плотно закройте флакон крышкой.

Побочное действие
Профиль нежелательных явлений при приеме зидовудина сходен у взрослых и детей. Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в порядке убывания относительной частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100 и <1/10), *нечасто* (≥1/1000 и <1/100), *редко* (≥1/10 000 и <1/1000), *очень редко* (<1/10000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований зидовудина и пострестрационного наблюдения.

Со стороны кровотоворения и лимфатической системы: часто – анемия (анемия может потребовать проведения гемотрансфузий), нейтропения и лейкопения. Анемия чаще возникает при приеме высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сутки) и у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, в частности при концентрации CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл. В результате может потребоваться снижение дозы или прекращение терапии.

Частота развития нейтропении была выше у пациентов, у которых перед началом лечения количество нейтрофилов, содержание гемоглобина и скорость оседания эритроцитов были низкими; нечасто – тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга); редко – истинная эритроцитарная аплазия; очень редко – апластическая анемия.
Со стороны обмена веществ и питания: часто – гиперлактаемия; редко – молочнокислый ацидоз, анорексия.
Со стороны центральной и периферической нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; редко – бессонница, парестезии, сонливость, снижение скорости мышления, судороги.
Со стороны психической сферы: редко – тревога, депрессия.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – кардиомиопатия.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка; редко – кашель.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – рвота, боли в животе, диарея; нечасто – метеоризм; редко – пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия.
Со стороны печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы: часто – повышение концентрации билирубина и активности ферментов печени; редко – поражение печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом; панкреатит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто – сыпь, кожный зуд; редко – пигментация ногтей и кожи, крапивница, повышенное потоотделение.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия; нечасто – миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – учащенное мочеиспускание.

Со стороны эндокринной системы: редко – гинекомастия.

Общие и местные реакции: часто – недомогание; нечасто – лихорадка, генерализованный болевой синдром, астения; редко – озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром.

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

Симптомы
Возможны чувств усталости, головная боль, рвота; очень редко: изменения со стороны показателей крови. Имеется одно сообщение о передозировке неизвестным количеством зидовудина, когда концентрация зидовудина в крови достигла в 16 раз обычных терапевтических концентраций, не менее, при этом клинические, биохимические или гематологические симптомы отсутствовали.
Лечение

Симптоматическая терапия и поддерживающая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ не обладают высокой эфрективностью для удаления зидовудина из организма, но усиливают выведение его метаболита - 5 -глюкуроида зидовудина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Зидовудин преимущественно выводится в виде неактивного метаболита, представляющего собой глюкуронидный конъюгат, образующийся в печени. Препараты, имеющие сходный путь выведения, потенциально могут ингибировать метаболизм зидовудина. Зидовудин применяется в комбинированной антиретровирусной терапии вместе с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и препаратами из других групп (ингибиторами протеазы ВИЧ, нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы). Перечень взаимодействий, перечисленных ниже, не следует считать исчерпывающим, однако они характерны для препаратов, которые требуют осторожного применения вместе с зидовудином.

Атоваксон: зидовудин не влияет на фармакокинетические параметры атоваксона. Атоваксон замедляет трансформацию зидовудина в глюкуронидный метаболит (AUC зидовудина в равновесном состоянии увеличивается на 33 % и максимальные концентрации глюкуроида уменьшаются на 19 %). Маловероятно изменение профиля безопасности зидовудина в дозах 500 или 600 мг/сутки при сочетанном применении с атоваксонам в течение трех недель для лечения пневмоцистной пневмонии. При необходимости более длительного сочетанного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.
Кларитромицин: ускорит всасывание зидовудина. Перевые между применением зидовудина и кларитромицина должен составлять не менее 2 часов.
Ламивудин: наблюдается умеренное повышение максимальной концентрации зидовудина (C_{max}) на 28 % при одновременном применении с ламивудином, однако общая экспозиция (AUC) при этом не изменяется. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.
Фенитоин: при одновременном применении зидовудина с фенитоином снижается концентрация последнего в плазме крови, следует контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови при применении этой комбинации.

Пробенцид: снижает глюкуронизацию и увеличивает средний период полувыведения и AUC зидовудина. Выделение почками глюкуроида и самого зидовудина снижается в присутствии пробенцида.
Рибавирин: нуклеозидный аналог рибавирин является антагонистом зидовудина, и их комбинация следует избегать.
Рифампицин: комбинация зидовудина с рифампицином приводит к снижению AUC для зидовудина на 46 % ± 34 %, однако клиническое значение этого изменения неизвестно.
Ставудин: зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование ставудина. Таким образом, не рекомендуется применять ставудин одновременно с зидовудином.
Доксорубин: следует избегать совместного применения зидовудина и доксорубина, так как несоместимость была продемонстрирована *in vitro*. В случае развития нежелательных реакций при совместном применении зидовудина, из-за чего повышается его системная экспозиция.
Другие: ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, napроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клотрибрат, даносон, инозин пранобекс могут нарушать метаболизм зидовудина путем конкурентного ингибирования глюкуронизации или прямого подавления глюкуронизации зидовудина 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, дадоксолом, глицерилаланином, интерфероном альфа, винкристином, винбластином, доксорубином) может повышать риск развития нежелательных реакций на зидовудин. Необходимо наблюдение за функцией почек и формулой крови, при необходимости снижают дозы препаратов.

Поскольку у некоторых пациентов, даже несмотря на терапию зидовудином, могут развиваться оппортунистические инфекции, то необходимо рассмотреть возможность назначения профилактической антимикробной терапии. Такая профилактика включает ко-тримоксазол, пентамидин в аэрозоле, пириметамин и ациклоvir. Ограниченные данные, полученные в ходе клинических исследований, не выявили существенного повышения риска развития нежелательных реакций при совместном применении зидовудина с этими препаратами.
Особые указания
Лечение препаратом Зидовудин должен проводить врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Пациентов следует предупредить о том, что не доказано предотвращение риска передачи ВИЧ другим лицам при половых контактах или контакте с инфицированной кровью при применении зидовудина, поэтому пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности. Препарат Зидовудин не исключает от ВИЧ-инфекции, и у пациентов сохраняется риск развития оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований, что связано с подавлением иммунитета. Хотя препарат Зидовудин снижает риск развития оппортунистических инфекций, данные по риску развития новообразований, в том числе лимфом, на фоне применения препарата ограничены. Имеющиеся данные о пациентах, получающих лечение по поводу ВИЧ-инфекции на поздних стадиях, указывают на то, что риск развития лимфомы соответствует таковому у пациентов, не получающих лечение. У пациентов на ранних стадиях ВИЧ – инфекции, получающих длительное лечение, риск развития лимфомы неизвестен. Беременным женщинам, рассматривающим возможность применения зидовудина во время беременности для профилактики передачи ВИЧ своим детям, следует сообщить о том, что в некоторых случаях передача может произойти даже несмотря на лечение.

Экстренная профилактика при вероятном заражении.
Согласно международным рекомендациям, при вероятном контакте с ВИЧ-инфицированным материалом (кровь, другие жидкости) необходимо срочно в течение 1-2 часов от момента заражения назначить комбинированную терапию зидовудином и ламивудином. В случае высокого риска заражения необходимо обратиться к врачу.
Экстренная профилактика при вероятном заражении.
Согласно международным рекомендациям, при вероятном контакте с ВИЧ-инфицированным материалом (кровь, другие жидкости) необходимо срочно в течение 1-2 часов от момента заражения назначить комбинированную терапию зидовудином и ламивудином. В случае высокого риска заражения необходимо обратиться к врачу.

Продукция
Производитель: ООО «Озон»
Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11.
Адрес производства, в том числе для переписки и приёма претензий: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроительн, д. 6.
Тел.факс: (84862) 3-41-09
E-mail: ozon@ozon-pharm.ru
www.ozonpharm.ru

нельзя исключить развитие сероконверсии.

Нежелательные реакции со стороны системы кровотоворения
Анемия (обычно наблюдается через 6 недель после начала применения препарата Зидовудин, но иногда может развиться раньше), нейтропения (обычно развивается через 4 недели после начала лечения препаратом Зидовудин, но иногда возникает раньше), лейкопения (обычно вторичного характера вследствие нейтропении) могут встречаться у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции, получающих Зидовудин, особенно в высоких дозах (1200-1500 мг/сутки) и на ранних стадиях костномозгового кровотоворения до начала лечения особенно на поздней стадии ВИЧ-инфекции.

Во время приема препарата Зидовудин у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции необходимо контролировать гематологические показатели не реже одного раза в 2 недели в течение первых 6 месяцев терапии. Необходимо контролировать гематологические показатели при выраженной анемии могут потребоваться гемотрансфузии.
Молочнокислый ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом
Эти осложнения могут иметь фатальный исход как при монотерапии препаратом Зидовудин, так и при применении препарата Зидовудин в составе комбинированной терапии. Риск развития данных осложнений возрастает у женщин. Клиническими признаками этих осложнений могут быть симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе), общая слабость, анорексия, отсутствие аппетита, стремительная необъяснимая потеря в весе, респираторные симптомы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость). Применение нуклеозидных аналогов следует прекратить при появлении симптоматической гиперлактаемии и метабологического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии либо при быстром повышении активностей аминотрансфераз.

Если содержание гемоглобина уменьшается до 75-90 г/л (4,65-5,59 ммоль/л), или количество нейтрофилов снижается до 0,75–1,0 × 10⁹/л, суточная доза препарата Зидовудин должна быть уменьшена до восстановления показателей крови или препарат Зидовудин отменяется на 2-4 недели до восстановления показателей крови. Обычно картина крови нормализуется через 2 недели, после чего препарат Зидовудин в уменьшенной дозе может быть назначен повторно. Необходимо контролировать содержание гемоглобина при выраженной анемии могут потребоваться гемотрансфузии.
Молочнокислый ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом
Эти осложнения могут иметь фатальный исход как при монотерапии препаратом Зидовудин, так и при применении препарата Зидовудин в составе комбинированной терапии. Риск развития данных осложнений возрастает у женщин. Клиническими признаками этих осложнений могут быть симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе), общая слабость, анорексия, отсутствие аппетита, стремительная необъяснимая потеря в весе, респираторные симптомы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость). Применение нуклеозидных аналогов следует прекратить при появлении симптоматической гиперлактаемии и метабологического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии либо при быстром повышении активностей аминотрансфераз.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам (особенно женщинам с избыточной массой тела), с гепатомегалией, гепатитом и/или другими клиническими факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с конифейкой гепатита S и пациенты, которые получают лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут составлять группу особого риска. Пациенты с повышенным риском требуют особого внимания. Препарат Зидовудин следует отменить во всех случаях случаев печеночной недостаточности или уменьшение под кожей молочнокислого ацидоза с гепатитом или без него, которые могут включать гепатомегалию со стеатозом даже в отсутствие повышения активности трансаминаз.
Перераспределение подкожно-жировой клетчатки
Перераспределение и/или накопление подкожно-жировой клетчатки, включая центральный тип ожирения, увеличение жирового слоя на задней поверхности шеи (горб Бульварского или уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение сывороточных липидов и глюкозы в крови было отмечено как в комплексе, так и по отдельности у некоторых пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию.

До настоящего времени все препараты из класса ингибиторов протеазы (ИПТ) ассоциировались с одним или более специфическими нежелательными явлениями, связанными с общим синдромом, часто называемым липодистрофией. Однако клинические данные показывают наличие различий в риске развития данного синдрома между конкретными представителями класса. Клиническими факторами риска поражения печени и стеатозом этого синдрома липодистрофии имеет мультифакторную этиологию, наприер, такие факторы, как стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии, играют важную, возможно синергичную роль.

Долгосрочные последствия данного явления в настоящее время неизвестны. Ключевыми клиническими факторами риска являются физикальный осмотр для оценки наличия перераспределения подкожно-жировой клетчатки. Следует рекомендовать исследование концентрации сывороточных липидов и глюкозы в крови. Липидные нарушения следует лечить в соответствии с клиническими показаниями.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии возможно обострение воспалительного процесса на фоне асимптоматической или резидуальной оппортунистической инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно такие реакции были описаны в первые недели или месяцы начала антиретровирусной терапии. Наиболее значимые клинические проявления включают лихорадку, пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и при необходимости начинать лечение.

Аутоимунное заболевание (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Титена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, а также на фоне клинического улучшения. Эти заболевания могут возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита С

Сообщалось о нарастании рибавирин-индуцированной анемии у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих одновременно терапию комбинацией антиретровирусную терапию по поводу ВИЧ и интерферон альфа в сочетании с рибавирином или без него, наблюдалось развитие печеночной недостаточности (иногда со смертельным исходом). Необходимо обеспечить наблюдение за пациентами, получающими интерферон альфа с рибавирином или без него и препарат Зидовудин, с целью выявления токсического действия, связанного с лечением, особенно развитие печеночной недостаточности, нейтропении и анемии. В таких случаях следует рассмотреть вопрос о прекращении применения препарата Зидовудин. Также следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения применения интерферона альфа, рибавирина или обоих препаратов в случае усиления клинической токсичности, включая развитие печеночной недостаточности (например, более 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. инструкцию по применению для интерферона альфа и рибавирина).

Миопатия и миозит
Миопатия и миозит с патологическими изменениями, характерными для течения ВИЧ-инфекции, были ассоциированы с продолжительным применением препарата Зидовудин. Пациенты, получавшие одновременно **Совместное применение с зидовудинсодержащими препаратами**
Препарат Зидовудин не следует применять совместно с препаратами, содержащими зидовудин, как один из компонентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Влияние препарата Зидовудин на способность управлять автомобилем или механизмами не изучалось. Однако неблагоприятное влияние на эти способности маловероятно, исходя из фармакокинетики препарата. Тем не менее, при решении вопроса о возможности управлять автомобилем или движущимися механизмами, следует иметь в виду состояние пациента и возможность развития побочных реакций (головкружение, сонливость, заторможенность, судороги).

Форма выпуска

Раствор для приема внутрь 10 мг/мл.

По 200 мл раствора во флакон из стекломассы оранжевого стекла или флакон полимерный для лекарственных средств, снабженный пластиковым расщепленным/адаптером, укупоренный крышкой полимерной навинчиваемой конструкции ранней стадии ВИЧ – инфекции, получающих длительное лечение, риск развития лимфомы неизвестен.

Один флакон вместе с инструкцией по применению, а также шприцем-дозатором помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.

Не применять по истечению срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.