

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ЗИДОВУДИН**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Зидовудин

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** зидовудин

**Лекарственная форма:** раствор для приема внутрь

**Состав:**

**на 1 мл:**

*Действующее вещество:* зидовудин – 10,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* мальтитол – 640,0 мг; глицерол – 100,0 мг; лимонная кислота безводная – 3,5 мг; натрия бензоат – 2,0 мг; натрия сахаринат – 2,0 мг; ароматизатор клубничный – 0,5 мг; вода очищенная – до 1 мл.

**на 5 мл:**

*Действующее вещество:* зидовудин – 50,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* мальтитол – 3200,0 мг; глицерол – 500,0 мг; лимонная кислота безводная – 17,5 мг; натрия бензоат – 10,0 мг; натрия сахаринат – 10,0 мг; ароматизатор клубничный – 2,5 мг; вода очищенная – до 5 мл.

**Описание:** прозрачный, бесцветный или светло-желтого цвета раствор с характерным запахом.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное (ВИЧ) средство.

**Код АТХ:** J05AF01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

**Механизм действия**

1825091

Зидовудин - противовирусный препарат, аналог тимидина, *in vitro* высокоактивный в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Зидовудин подвергается фосфорилированию 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 катализируется клеточной тимидилаткиназой и неспецифическими киназами, соответственно.

Зидовудина трифосфат действует как ингибитор и субстрат для вирусной обратной транскриптазы. Образование провирусной 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  $\alpha$ -полимеразу ДНК человека.

Антагонизма между зидовудином и другими антиретровирусными препаратами (абакавир, диданозин, ламивудин и интерферон альфа) *in vitro* не наблюдалось.

Развитие резистентности к аналогам 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 аналогам тимидина в результате комбинированных мутаций в кодонах 41 и 215 или накопления, 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 к зидовудину штаммов 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 ( $C_{ss \max}$ ) и минимальной концентрации в равновесном состоянии ( $C_{ss \min}$ ) в плазме крови при приеме 5 мг/кг зидовудина каждые 4 часа составляли 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 взаимодействия 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'-глюкуронид зидовудина является основным конечным метаболитом зидовудина, определяется в плазме крови и моче и составляет примерно 50-80% от дозы препарата, которая выводится почками.

#### *Выведение*

Почечный 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.

МИНЗДРАВРОССИИ  
ЛП - 007189-140721  
СОГЛАСОВАНО

Зидовудин хорошо всасывается из кишечника, биодоступность составляет 60-74% со средним значением 65%. После приема зидовудина в дозах 120 мг/м<sup>2</sup> и 180 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в виде раствора для приема внутрь максимальная равновесная концентрация составляла 4,45 мкМ (1,19 мкг/мл) и 7,7 мкМ (2,06 мкг/мл) соответственно. У детей средний коэффициент отношения концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости и плазме крови варьировал от 0,52 до 0,85 через 0,5-4 часов 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 изучалась.

#### *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'-глюкуронида зидовудина, однако признаков токсического действия при этом не выявляется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на выведение зидовудина, в то же время выведение 5'-глюкуронида 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 согласуется с пассивным прохождением 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.

С О Г Л А С О В А Н О

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к зидовудину или любому другому компоненту препарата;
- нейтропения (число нейтрофилов менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ );
- снижение содержания гемоглобина менее 75 г/л или 4,65 ммоль/л;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### С осторожностью

- пациенты пожилого возраста;
- угнетение костномозгового кроветворения;
- анемия (гемоглобин 75-90 г/л);
- нейтропения/лейкопения (число нейтрофилов  $0,75-1,0 \times 10^9/\text{л}$  или 750-1000/мкл);
- печеночная недостаточность;
- гепатомегалия, гепатит или любые факторы риска заболеваний печени;
- дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты;
- ожирение.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

#### *Фертильность*

Отсутствуют данные по влиянию зидовудина на фертильность у женщин. У мужчин применение зидовудина не влияет на количество, 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, преходящем повышении концентрации лактата в сыворотке крови, которое может быть обусловлено дисфункцией митохондрий у

новорожденных и младенцев, подвергавшихся воздействию НИОТ во внутриутробном или перинатальном периодах. Клиническая значимость преходящего 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 вертикальной передачи ВИЧ.

#### *Профилактика передачи ВИЧ от матери плоду*

В исследовании АСТG 076 применение зидовудина после 14 недель беременности с последующим назначением его у новорожденных приводило 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 неделями беременности и продолжалась до начала родов. Во время родов зидовудин вводили внутривенно. Новорожденные получали зидовудин внутрь до 6-недельного возраста. Новорожденным, неспособным принимать препарат внутрь, вводили зидовудин в виде инъекции. 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 инфекции 19% в группе плацебо по сравнению с 9% в группе зидовудина). В этом исследовании матери не кормили грудью своих детей.

Отдаленные последствия применения зидовудина у детей, 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, подвергавшихся воздействию зидовудина, неизвестна. Однако, беременные женщины, рассматривающие применение зидовудина во время беременности, должны учитывать эти данные.

#### *Период грудного вскармливания*

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациенткам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Так как зидовудин 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.

*Взрослые и дети с массой тела не менее 30 кг*

Рекомендуемая доза зидовудина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами составляет 250 мг или 300 мг два раза в сутки.

*Особые группы пациентов*

*Дети с массой тела не менее 9 кг, но менее 30 кг*

Рекомендуемая 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 потребуются применение раствора для приема внутрь в дозе 13,5 мл два раза в сутки). Максимальная суточная доза не должна превышать 300 мг (30 мл) два раза в сутки.

*Дети с массой тела не менее 4 кг, но менее 9 кг*

Рекомендуемая 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 потребуются применение раствора для приема внутрь в дозе 6 мл два раза в сутки).

Имеющихся данных недостаточно для предоставления рекомендаций по дозированию у детей с массой тела менее 4 кг.

*Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика зидовудина у пациентов в возрасте старше 65 лет не изучена, специфические данные отсутствуют. Однако, поскольку в данной возрастной группе следует соблюдать особую осторожность по причине возрастных изменений, таких как снижение функции почек и изменения показателей крови, рекомендуется тщательно контролировать состояние таких пациентов до и во время применения зидовудина.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени рекомендуемая доза зидовудина составляет 300-400 мг в сутки. Показатели крови и клинический ответ на лечение могут оказать влияние на необходимость последующей коррекции дозы.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают значимого влияния на выведение зидовудина, однако ускоряют выведение 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 печени*

Данные, полученные у пациентов с циррозом печени, указывают на возможность накопления зидовудина у пациентов с нарушением функции печени из-за снижения глюкуронирования. Может возникнуть необходимость в коррекции дозы, однако доступные данные ограничены и не позволяют предложить точные рекомендации по дозированию у таких пациентов. В случае невозможности контроля концентрации зидовудина в плазме крови необходимо отслеживать признаки непереносимости препарата и при необходимости корректировать дозу и/или увеличивать интервал между дозами.

*Пациенты с нежелательными реакциями со стороны крови*

Пациентам 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  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  до  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  может потребоваться снижение дозы или прерывание терапии зидовудином.

*Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду*

Была показана эффективность следующих режимов дозирования зидовудина.

*Исследование ACTG 076*

Рекомендованная доза зидовудина для беременных женщин (после 14 недель гестации) составляет 500 мг/сутки внутрь (100 мг 5 раз в сутки) до начала родов. Во время родов и родоразрешения необходимо вводить зидовудин 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. Новорожденным следует назначать 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 Зидовудин раствор для приема внутрь у новорожденных для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку

Масса 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/кг
2,0 кг	0,4 мл	4 раза	4 мг
5,0 кг	1,0 мл	4 раза	10 мг

Новорожденным детям (в возрасте менее 6 недель), которые неспособны принимать препарат внутрь, необходимо вводить зидовудин в лекарственной форме раствор для



инфузий в виде внутривенной инфузии в дозе 1,5 мг/кг массы тела на протяжении 30 минут каждые 6 часов.

*Исследование, проведенное в Центрах по контролю заболеваний (CDC) в Таиланде*

Рекомендованная доза зидовудина для беременных женщин, начиная с 36-й недели гестации, составляет 300 мг зидовудина внутрь два раза в сутки до начала родов и 300 мг зидовудина внутрь каждые 3 часа после начала родов и до родоразрешения.

#### **Инструкция по использованию мерного шприца**

Прилагаемый мерный шприц и адаптер предназначены для точного дозирования препарата Зидовудин, раствор для приема внутрь.

1. Снимите крышку с флакона.
2. Вставьте прилагаемый пластиковый адаптер в горлышко флакона, крепко удерживая флакон в руке.
3. Плотно вставьте мерный шприц в отверстие адаптера.
4. Переверните флакон.
5. Потянув за поршень мерного шприца, отмерьте точное количество первой порции от назначенной Вам полной дозы препарата.
6. Переверните флакон горлышком вверх, извлеките шприц из адаптера.
7. Поместите кончик шприца за щеку и 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.
8. Повторите процедуры 3-7 до получения полной дозы.
9. Не оставляйте шприц во флаконе. После использования извлеките шприц и адаптер из флакона и тщательно промойте чистой водой. Позвольте шприцу и адаптеру полностью высохнуть до следующего использования.
10. Плотно закройте флакон крышкой.

#### **Побочное действие**

Профиль нежелательных реакций при применении зидовудина сходен у взрослых и детей. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ , включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании данных клинических исследований зидовудина и пострегистрационного наблюдения.

### **Частота встречаемости нежелательных реакций**

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

*часто* - анемия (может вызвать необходимость в переливании крови), нейтропения и лейкопения. Данные нарушения встречались чаще при применении более высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сутки) и у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения), в частности, у пациентов с числом CD4 клеток менее 100/мм<sup>3</sup>. Может возникнуть необходимость в снижении дозы или прекращении терапии. Частота встречаемости нейтропении также была повышена у пациентов со сниженным числом нейтрофилов, сниженной концентрацией гемоглобина и сниженной сывороточной концентрацией витамина В<sub>12</sub> в начале терапии зидовудином;

*нечасто* - тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга);

*редко* - истинная эритроцитарная аплазия;

*очень редко* - апластическая анемия.

#### *Нарушения со стороны эндокринной системы:*

*редко* - гинекомастия.

#### *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

*часто* – гиперлактатемия;

*редко* – лактоацидоз, анорексия.

#### *Нарушения психики:*

*редко* - тревога, депрессия.

#### *Нарушения со стороны нервной системы:*

*очень часто* - головная боль;

*часто* – головокружение;

*редко* - бессонница, парестезии, сонливость, снижение ясности мышления, судороги.

#### *Нарушения со стороны сердца:*

*редко* - кардиомиопатия.

#### *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

*нечасто* – одышка;

*редко* - кашель.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

*очень часто* – тошнота;

*часто* - рвота, боль в животе, диарея;

*нечасто* – метеоризм;

*редко* - пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

*часто* - повышение активности ферментов печени и концентрации билирубина в крови;  
*редко* - поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом; панкреатит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

*нечасто* - сыпь, кожный зуд;

*редко* - пигментация ногтей и кожи, крапивница, повышенное потоотделение.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

*часто* - миалгия;

*нечасто* - миопатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

*редко* - учащенное мочеиспускание.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

*часто* - недомогание;

*нечасто* - лихорадка, генерализованный болевой синдром, астения;

*редко* - озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром.

Имеющиеся данные, полученные как в плацебо-контролируемых, так и в открытых исследованиях зидовудина для приема внутрь, указывают на закономерное 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 плоду***

В плацебо-контролируемом исследовании (ACTG 076) беременные женщины хорошо переносили зидовудин в рекомендованных дозах. Клинические нежелательные реакции и отклонения результатов лабораторных исследований от нормы были сходными в группах зидовудина и плацебо.

В том же исследовании у детей грудного возраста, подвергшихся воздействию зидовудина, применяемого по данному показанию, концентрация гемоглобина была незначительно ниже, чем у детей грудного возраста в группе плацебо, но потребность в переливании крови отсутствовала. Анемия разрешилась 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 внутриутробного воздействия зидовудина и его влияния на детей в грудном возрасте неизвестны.

### **Липоатрофия**

Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки, что было наиболее выражено на лице, конечностях и ягодицах. Во время терапии зидовудином пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии терапию зидовудином следует прекратить.

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

Возможны чувство усталости, головная боль, рвота; очень редко: изменения со стороны показателей крови. Имеется одно сообщение о передозировке неизвестным количеством зидовудина, когда концентрация зидовудина в крови превышала в 16 раз обычную терапевтическую концентрацию, тем не менее, при этом клинические, биохимические или гематологические симптомы отсутствовали.

#### *Лечение*

Симптоматическая терапия и поддерживающая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ не обладают высокой эффективностью для удаления зидовудина из организма, но усиливают выведение его метаболита - 5'-глюкуронида 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 АРТ вместе с другими НИОТ и препаратами из других групп (ИП ВИЧ, ННИОТ).

Перечень взаимодействий, перечисленных ниже, не следует считать исчерпывающим, однако они характерны для препаратов, которые требуют осторожного применения вместе с зидовудином.

*Атовахон:* зидовудин не влияет на фармакокинетические параметры атовахона. Атовахон замедляет трансформацию зидовудина в глюкуронидный метаболит (AUC зидовудина в равновесном состоянии увеличивается на 33% и максимальные концентрации глюкуронида уменьшаются на 19%). Маловероятно изменение профиля безопасности зидовудина в дозах 500 или 600 мг/сутки при сочетанном применении с атовахоном в течение 3 недель. При необходимости более длительного сочетанного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

*Кларитромицин*: уменьшает всасывание зидовудина. Перерыв 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, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина; следует контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови при применении этой комбинации.

*Пробенецид*: ограниченные данные показали, что пробенецид снижает глюкуронизацию и увеличивает средний период полувыведения и AUC зидовудина. Выведение почками глюкуронида (и, возможно, самого зидовудина) снижается в присутствии пробенецида.

*Рибавирин*: нуклеозидный аналог рибавирин является антагонистом зидовудина, и их комбинации следует избегать.

*Рифампицин*: ограниченные данные показали, что комбинация зидовудина с рифампицином приводит к снижению AUC для зидовудина на  $48\% \pm 34\%$ , однако клиническое значение этого изменения не известно.

*Ставудин*: зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование ставудина при совместном применении. Поэтому ставудин не рекомендуется применять совместно с зидовудином.

*Доксорубицин*: следует избегать совместного применения зидовудина и доксорубицина, так как несовместимость была продемонстрирована *in vitro*.

*Вальпроевая кислота, флуконазол, метадон* снижают клиренс зидовудина, из-за чего повышается его системная экспозиция.

*Другие: ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, 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 для длительной терапии, следует подходить с осторожностью.

Комбинация зидовудина, особенно при неотложной терапии, с потенциально нефротоксичными и миелотоксичными препаратами (например, *пентамидином, дапсоном, пириметамином, ко-тримоксазолом, амфотерицином В, флуцитозином, ганцикловиром, интерфероном альфа, винкристином, винбластином, доксорубицином*) может повышать

риск развития нежелательных реакций на зидовудин. Необходимо наблюдение за функцией почек и формулой крови, при необходимости снижают дозы препаратов.

Так как у некоторых пациентов, получающих зидовудин, могут развиваться оппортунистические инфекции, существует вероятность, что придется рассмотреть сопутствующее использование профилактической антибактериальной терапии. Такая профилактика включала *ко-тримоксазол, пентамидин в аэрозольной форме, тириметамин и ацикловир*. Ограниченные данные клинических исследований зидовудина не указывают на значительно увеличенный риск развития нежелательных реакций на зидовудин с этими препаратами.

### **Особые указания**

Пациентов следует предупредить о возможных последствиях одновременного применения других лекарственных препаратов без назначения врача.

Пациентов следует предупредить о том, что не доказано предотвращение риска передачи ВИЧ другим лицам при половых контактах или при контакте с инфицированной кровью при применении зидовудина, поэтому пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Препарат Зидовудин не излечивает ВИЧ-инфекцию, и у пациентов сохраняется риск развития заболеваний, связанных с угнетением иммунитета, в том числе оппортунистических инфекций и новообразований. Хотя было показано снижение риска развития оппортунистических инфекций при применении зидовудина, данные по риску развития новообразований, в том числе лимфом, ограничены.

Имеющиеся данные по пациентам, получавшим лечение по поводу ВИЧ-инфекции на поздних стадиях, указывают на то, что риск развития лимфомы соответствует таковому у пациентов, не получавших лечение. У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции, получающих долгосрочное 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 терапию.

### ***Профилактика после вероятного заражения ВИЧ***

Согласно международным рекомендациям (Центр по контролю и профилактике заболеваний – июнь 1998), при случайном контакте с кровью ВИЧ-инфицированного человека (например, через инъекционную иглу) необходимо срочно (в течение 1-2 часов) начать комбинированную терапию зидовудином и ламивудином. В случае более высокого риска заражения в схему АРТ должен быть включен препарат из группы ингибиторов

протеазы. Антиретровирусное профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Контролируемые клинические исследования профилактического лечения после случайного заражения не проводились, обосновывающие данные ограничены. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить развитие сероконверсии.

#### ***Нежелательные реакции со стороны крови***

У принимающих зидовудин пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции с наличием симптомов 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). Чаще всего данные явления развиваются 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.

Необходимо тщательно контролировать гематологические показатели. Для пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции с наличием симптомов рекомендуется проведение анализа крови, по крайней мере, каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии и впоследствии не реже 1 раза в месяц. У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции (при неистощенном костномозговом резерве) нежелательные реакции со стороны крови встречаются нечасто. 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  $0,75-1,0 \times 10^9/\text{л}$  можно снизить суточную дозу до появления признаков восстановления костного мозга; в качестве альтернативы можно ускорить восстановление путем краткосрочного (2-4 недели) прерывания терапии препаратом Зидовудин. Восстановление костного мозга обычно наблюдается в течение 2 недель, после чего можно возобновить лечение препаратом Зидовудин в более низкой дозе. У пациентов с выраженной анемией коррекция дозы не всегда устраняет необходимость в переливании крови.

#### ***Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом***

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие АРТ аналогами нуклеозидов, включая зидовудин, принимаемыми как по отдельности, так и в комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.

Клиническими симптомами, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, включают общую слабость, анорексию, отсутствие аппетита, стремительную необъяснимую потерю веса, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе), нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Лечение препаратом Зидовудин необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз. Следует соблюдать осторожность при применении препарата 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.

При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (может проявляться гепатомегалией и стеатозом даже в отсутствие выраженного повышения активности трансаминаз) лечение препаратом Зидовудин необходимо приостановить.

### ***Липоатрофия***

Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки. Частота возникновения и степень тяжести липоатрофии связаны с суммарной экспозицией. Такая потеря жировой клетчатки, которая наиболее выражена на лице, конечностях и ягодицах, может быть обратимой лишь частично, и улучшение может наступить лишь через несколько месяцев после перехода на схему лечения, не содержащую зидовудин. Во время терапии зидовудином и другими препаратами, содержащими зидовудин, пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии, по возможности, следует перейти на альтернативный режим терапии.

### ***Сывороточные липиды и глюкоза крови***

Концентрация сывороточных липидов и глюкозы крови может повышаться во время АРТ. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

### ***Синдром восстановления иммунитета***



У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала АРТ возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может привести к усилению симптоматики или другим тяжелым последствиям.

Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иногда имело атипичное течение.

#### **Сопутствующий вирусный гепатит С**

При применении зидовудина в составе схемы лечения ВИЧ-инфекции были зарегистрированы случаи обострения анемии на фоне приема рибавирина, точный механизм этого явления остается неизвестным. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение зидовудина с рибавирином. 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.

У пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С и получающих комбинированную АРТ 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 препарат 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 препарата Зидовудин. 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 миозит**

Миопатия и миозит с патологическими изменениями, характерными для течения ВИЧ-инфекции, были связаны с продолжительным применением зидовудина.

**Совместное применение с препаратами, содержащими зидовудин**

Препарат Зидовудин не следует применять совместно с препаратами, содержащими зидовудин, как один из компонентов.

Лекарственный препарат содержит натрия бензоат, который повышает риск развития желтухи у новорожденных.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Влияние зидовудина 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 (головокружение, сонливость, заторможенность, судороги).

**Форма выпуска**

Раствор для приема внутрь 10 мг/мл.

По 100, 200 мл во флакон из светозащитного стекла или во флакон из полиэтилентерефталата с полиэтиленовой или полипропиленовой крышкой навинчиваемой или навинчиваемой с контролем первого вскрытия, или с системой «нажать-повернуть».

На флакон наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся этикетку.

Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению, мерным шприцем и адаптером помещают в пачку из картона. Мерный шприц с адаптером могут быть как в полиэтиленовом пакетике, так и без него.

**Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

МИНЗДРАВРОССИИ  
ЛП - 007189-140721  
СОГЛАСОВАНО

**Владелец регистрационного удостоверения:**

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»

Россия, 610000, Кировская обл., г. Киров, ул. Московская, д. 27 а

**Производитель:**

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»

Россия, 610000, Кировская обл., г. Киров, ул. Московская, д. 27 а

**Организация, принимающая претензии от потребителей:**

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»

Россия, 610000, Кировская обл., г. Киров, ул. Московская, д. 27 а

Тел./факс (8332) 65-46-64, 65-35-10

E-mail: kachestvo-s@k-ff.ru

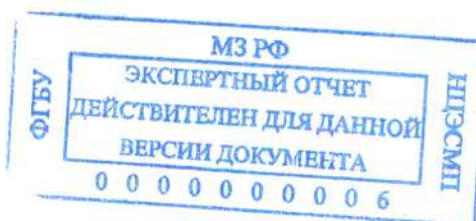
www.k-ff.ru

Генеральный директор

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»



С.Н. Федотовский



125091