

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Зидовудин, 10 мг/мл, раствор для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: зидовудин.

Каждый мл раствора содержит 10 мг зидовудина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол, глицерол, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

Прозрачный, бесцветный или светло-желтый раствор с характерным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Зидовудин показан к применению для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в составе комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) у взрослых и детей в возрасте от 0 лет и старше.

Препарат Зидовудин показан к применению у беременных женщин (после 14 недель беременности) с ВИЧ-инфекцией и их новорожденных детей для снижения частоты передачи ВИЧ от матери плоду.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию зидовудином должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Взрослые и подростки 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

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика 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 почек

Для 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. раздел 5.2). 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 печени

Данные, 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 введениями препарата (см. раздел 4.4).

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 (см. разделы 4.3 и 4.4).

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду

Была 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

2 мг/кг (0,2 мл/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

Детям, 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.

Дети

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

Рекомендуемая доза зидовудина составляет 9 мг/кг (0,9 мл/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 кг

Рекомендуемая доза зидовудина составляет 12 мг/кг (1,2 мл/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).

Дети с массой тела менее 4 кг

Имеющихся данных недостаточно для представления рекомендаций по режиму дозирования препарата у детей с массой тела менее 4 кг.

Способ применения

Для приема внутрь.

Инструкция по использованию дозирующего шприца - см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к зидовудину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- аномально низкое число нейтрофилов (менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$);

- 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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении зидовудина в форме раствора для приема внутрь:

- детям с массой тела менее 4 кг для лечения ВИЧ-инфекции (имеющихся данных недостаточно для представления четких рекомендаций по режиму дозирования препарата);
- пациентам пожилого возраста;
- при угнетении костномозгового кроветворения;
- при дефиците витамина В₁₂;
- при печеночной недостаточности.

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 4.5).

Нежелательные реакции со стороны крови

У 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 4.8).

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 $0,75\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$ можно снизить суточную дозу до появления признаков восстановления костного мозга; в качестве альтернативы можно ускорить восстановление путем краткосрочного (2–4 недели) прерывания терапии 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 4.3).

Лактоацидоз

На 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 воздействия

Аналоги 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, гиперлипидемия). 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.

Липоатрофия

Лечение 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 параметры

Во 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 печени

У 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 4.2).

Синдром восстановления иммунитета

У 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 jiroveci*. 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 4.5).

Применение у пожилых пациентов, пациентов с нарушениями функции почек или печени:
см. раздел 4.2.

Остеонекроз

Несмотря 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 С

Одновременное применение рибавирина с зидовудином не рекомендуется по причине повышенного риска развития анемии (см. раздел 4.5).

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 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 миозит

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

Вспомогательные вещества

Мальтитол

Данный препарат содержит мальтитол. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Глицерол

Данный препарат содержит глицерол, который может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею (понос).

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на единицу дозирования, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) и препаратами из других групп (ингибиторы протеазы [ИП] ВИЧ, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [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 4.4).

Зидовудин в комбинации со ставудином проявляет антагонистические свойства *in vitro*. Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина (см. раздел 4.4).

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 (C_{max}) 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 $C_{\max}$ 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 4.4). 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Как правило, при принятии решения о назначении антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, как следствие, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному следует учитывать как данные, полученные в исследованиях на животных, так и опыт клинического применения препарата у беременных женщин. В данном случае, при применении зидовудина у беременных женщин с последующим лечением новорожденных было показано снижение частоты случаев передачи ВИЧ от матери плоду.

Большой объем данных по применению препарата у беременных женщин (более 3000 исходов беременности с применением препарата в первом триместре и более 3000 исходов беременности с применением препарата во втором и третьем триместрах) указывает на отсутствие мальформативной токсичности. Препарат Зидовудин можно применять во время беременности при клинической необходимости. На основании вышеизложенных данных риск возникновения пороков развития у человека маловероятен.

В исследованиях на животных применение зидовудина сопровождалось репродуктивной токсичностью. Зидовудин может ингибировать репликацию клеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Кроме того, в одном из исследований на животных было продемонстрировано, что зидовудин является трансплацентарным канцерогеном. Клиническая значимость этих результатов неизвестна. Было показано, что зидовудин проникает через плаценту у человека.

Митохондриальная дисфункция

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать повреждения митохондрий различной степени. Зарегистрированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей

грудного возраста, которые подвергались воздействию аналогов нуклеозидов
внутриутробно и/или в постнатальном периоде (см. раздел 4.4).

Лактация

После однократного приема зидовудина в дозе 200 мг у ВИЧ-инфицированных женщин средняя концентрация зидовудина в грудном молоке была сходна с таковой в сыворотке крови. Женщинам, живущим с ВИЧ, рекомендуется не проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку.

Фертильность

Зидовудин не влиял на фертильность самцов или самок крыс, получавших препарат перорально в дозах до 450 мг/кг/сутки. Отсутствуют данные о влиянии зидовудина на фертильность у женщин. У мужчин применение зидовудина не влияет на количество, морфологию и подвижность сперматозоидов.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 4.4).

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.

Резюме нежелательных реакций

У пациентов, получавших лечение зидовудином, были зарегистрированы представленные ниже нежелательные явления.

Нежелательные явления, связанные или возможно связанные с терапией зидовудином, перечислены ниже по классам органов и систем органов и абсолютной частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, нейтропения и лейкопения.

Нечасто: панцитопения с гипоплазией костного мозга, тромбоцитопения.

Редко: истинная эритроцитарная аплазия.

Очень редко: апластическая анемия.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: гиперлактатемия.

Редко: лактоацидоз в отсутствие гипоксемии, анорексия.

Психические нарушения

Редко: тревога, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: головокружение.

Редко: судороги, снижение ясности мышления, бессонница, парестезии, сонливость.

Нарушения со стороны сердца

Редко: кардиомиопатия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Редко: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень 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 путей

Часто: повышение активности ферментов печени и концентрации билирубина в крови.

Редко: поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, кожный зуд.

Редко: крапивница, пигментация ногтей и кожи, повышенное потоотделение.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: миалгия.

Нечасто: миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: учащенное мочеиспускание.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Редко: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: недомогание.

Нечасто: астения, лихорадка и генерализованный болевой синдром.

Редко: боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром, озноб.

Описание отдельных нежелательных реакций

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.

При применении зидовудина были зарегистрированы случаи развития лактоацидоза, в том числе с летальным исходом, который обычно сопровождался тяжелой гепатомегалией и стеатозом печени (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.4).

Во время проведения АРТ может отмечаться увеличение массы тела, а также повышение концентрации липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

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 4.4).

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 4.4).

Нежелательные реакции при применении зидовудина для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду

В 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 явления 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Не были выявлены какие-либо специфические симптомы или признаки острой передозировки зидовудином, кроме тех, которые перечислены в качестве нежелательных явлений.

Лечение

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков токсичности (см. раздел 4.8) и получать необходимую поддерживающую терапию.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают значительного влияния на выведение зидовудина, но ускоряют выведение его глюкуронидного метаболита.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AF01

Механизм действия

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

Зидовудин подвергается фосфорилированию как в инфицированных, так и в интактных клетках с образованием производного монофосфата под воздействием 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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) блокируется в результате встраивания зидовудина трифосфата в ее цепь и последующего обрыва цепи. Конкуренция зидовудина трифосфата за обратную транскриптазу ВИЧ примерно в 100 раз сильнее, чем за клеточную α -полимеразу ДНК. Антагонизм между зидовудином и другими антиретровирусными препаратами (исследованные вещества: абакавир, диданозин,

ламивудин и интерферон альфа) *in vitro* не наблюдался.

Фармакодинамические эффекты

Резистентность к аналогам тимидина (одним из которых является зидовудин) хорошо охарактеризована и обусловлена постепенным накоплением шести специфических мутаций в 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 четырех из шести мутаций. Данные мутации сами по себе не приводят к развитию высокой перекрестной резистентности к любым другим нуклеозидам, что позволяет в дальнейшем применять любые другие зарегистрированные ингибиторы обратной транскриптазы.

Существует две модели мутаций, приводящих к множественной лекарственной резистентности, первая из которых характеризуется мутациями обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 62, 75, 77, 116 и 151, а вторая обычно включает мутацию T69S в сочетании со вставкой шести пар нуклеотидов в том же положении. Данные модели приводят к развитию фенотипической резистентности в отношении зидовудина, а также других зарегистрированных НИОТ. Любая из этих двух моделей мутаций, приводящих к множественной резистентности к нуклеозидам, существенно ограничивает варианты последующей терапии.

Снижение чувствительности к зидовудину *in vitro* наблюдалось у изолятов ВИЧ, полученных от пациентов, которые находились на длительном лечении 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.

Продолжается исследование взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ к зидовудину *in vitro* и клинической эффективностью терапии. Тесты на чувствительность *in vitro* не были стандартизированы, поэтому их результаты могут варьировать в зависимости от методологических факторов.

Исследования *in vitro* зидовудина в комбинации с ламивудином показали, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться чувствительными к зидовудину при одновременном приобретении резистентности к ламивудину. Результаты клинических исследований показали, что у пациентов, ранее не получавших АРТ, комбинированная терапия зидовудином и ламивудином замедляет появление резистентных к зидовудину штаммов.

Зидовудин широко применяется в качестве компонента комбинированной АРТ совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или препаратами

других классов (ИП ВИЧ, ННИОТ).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Зидовудин хорошо всасывается из кишечника, для всех исследованных доз его биодоступность составляла 60–70 %. По данным исследования фазы I, средняя равновесная максимальная ($C_{ss \max}$) и минимальная ($C_{ss \min}$) 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.

Биоэквивалентность

Было показано, что по значению 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 $C_{\max}$ в плазме крови составляло 0,5 и 0,8 часа соответственно. Средние значения $C_{ss \max}$ 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.

Распределение

В 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.

Биотрансформация

5'-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.

Элиминация

Почечный клиренс зидовудина значительно превышает клиренс креатинина, что указывает на значительную канальцевую секрецию.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика зидовудина у пациентов старше 65 лет не изучалась.

Пациенты с нарушением функции почек

У 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 (AUC) повышена на 100 %, однако период полувыведения значительно не изменяется. При нарушении функции почек наблюдается существенная кумуляция основного метаболита (5'-глукуронида), однако признаков токсического действия при этом не наблюдается. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают значительного влияния на выведение зидовудина, но ускоряют выведение его глукуронидного метаболита.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные, полученные у пациентов с циррозом печени, указывают на возможность кумуляции зидовудина у пациентов с нарушением функции печени вследствие снижения глукуронирования. Таким пациентам может потребоваться коррекция дозы зидовудина, однако представить точные рекомендации не представляется возможным ввиду ограниченности доступных данных.

Беременность

Фармакокинетика 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 небеременных 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.

Дети

У 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 120 мг/м² и 180 мг/м² площади поверхности тела C_{ss max} 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Мальтитол

Глицерол

Натрия сахаринат

Лимонная кислота

Натрия бензоат

Ароматизатор клубничный

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в картонной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 200 мл раствора во флакон стеклянный из коричневого стекла, снабженный адаптером

для шприца, укупоренный крышкой винтовой полипропиленовой с контролем первого вскрытия или крышкой винтовой полипропиленовой с контролем первого вскрытия и системой «нажать-повернуть».

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по использованию дозирующего шприца

Прилагаемый дозирующий шприц предназначен для точного дозирования препарата Зидовудин, раствор для приема внутрь.

1. Снимите крышку с флакона.
2. Плотно вставьте дозирующий шприц в отверстие адаптера.
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 из адаптера.
6. 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.
7. Повторите процедуры 3–6 до получения полной дозы.
8. Не оставляйте шприц во флаконе. После использования извлеките шприц из флакона и тщательно промойте чистой водой. Позвольте шприцу полностью высохнуть до следующего использования.
9. Плотно закройте флакон крышкой.

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В случае производства препарата на производственной площадке ООО «Озон»

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

В случае производства препарата на производственной площадке ООО «Озон Фарм»

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зидовудин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.