

**ІНФОРМАЦІЯ**  
про застосування лікарського засобу

**Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

5 ml of solution contains 50 mg zidovudine

5 ml of solution contains 2.16 g sucrose

For a full list of excipients see 6.1

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

Zidovudine oral solution

Colorless to pale-yellow strawberry-flavoured liquid

**4. CLINICAL PARTICULARS**

**4.1 Therapeutic indications**

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml is indicated in antiretroviral combination therapy for human immunodeficiency virus (HIV) infected children.

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml is indicated for primary prophylaxis of HIV infection in newborn infants.

Consideration should be given to official treatment guidelines for HIV-1 infection (e.g. those of the WHO).

*This product is intended for use in children. Nonetheless, safety information is provided with respect to adult health issues such as liver disease, pregnancy and lactation, to allow full access to all relevant information.*

**4.2 Posology and method of administration**

Oral use. Zidovudine may be taken with or without food.

Therapy should be prescribed by a physician experienced in the management of HIV-1 infection.

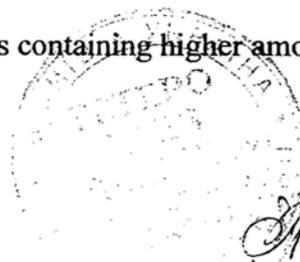
**Instructions for use**

The solution contains 10 mg of zidovudine per 1 ml.

The maximum dosage should not exceed 300 mg twice daily.

<b>Recommended Dosing Based on Weight Bands for Children over 6 weeks</b>	
<b>Weight range (kg)</b>	<b>Dose</b>
3 to 5.9 kg	6 ml (60 mg) twice daily
6 to 9.9 kg	9 ml (90 mg) twice daily
10 to 13.9 kg	12 ml (120 mg) twice daily

For patients weighing more than 14 kg other formulations containing higher amounts of the active substance are available.



Handwritten signature and date: 20.05.2016

85

### Dose for prevention of mother-to-child transmission (MTCT)

Start within 12 hours after birth and continue up to 6 weeks of age, depending on national recommendations.

Recommended Dosing Based on Weight Bands for Children from birth to 6 weeks of age <sup>†</sup>	
Birth weight 2000-2499 g	1 ml (10 mg) twice daily
Birth weight above 2500 g	1.5 ml (15 mg) twice daily

<sup>†</sup> Low birth weight infants should receive mg/kg dosing.

WHO suggests 4 mg/kg every 12 hours.

Due to the small volumes of oral solution required, care should be taken when calculating neonate doses.

#### *Dosage adjustments*

##### *Patients with haematological adverse reactions*

Substitution of zidovudine should be considered in patients whose haemoglobin level or neutrophil count fall to clinically significant levels. Other potential causes of anaemia or neutropenia should be excluded. Zidovudine dose reduction or interruption should be considered in the absence of alternative treatments (see sections 4.3 and 4.4).

##### *Liver Disease*

No dose adjustment is necessary for mild to moderate liver impairment but may be necessary for severe liver impairment.

##### *Renal Impairment*

In patients with severe renal failure (creatinine clearance < 10 ml/minute), with or without haemodialysis, the dose should be reduced. In adults, a 33 to 50% dose reduction of zidovudine is recommended.

### 4.3 Contraindications

Zidovudine is contraindicated in patients with clinically significant hypersensitivity to zidovudine or to any of the excipients.

Zidovudine is contraindicated in patients with abnormally low neutrophil counts ( $< 0.75 \times 10^6/l$ ) or low haemoglobin ( $< 7.5$  g/dl or  $4.7$  mmol/l).

Zidovudine is contraindicated in newborn infants with hyperbilirubinaemia requiring treatment other than phototherapy, or with transaminase levels of over five times the upper limit of normal.

### 4.4 Special warnings and special precautions for use

#### *Transmission of HIV*

Treatment with Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml has not been shown to eliminate the risk of transmission of HIV infection by sexual contact or by blood transfer, although the risk may be reduced. Patients should continue to use appropriate precautions to prevent transmission of HIV.

#### *Other drugs*

The concomitant use of stavudine with zidovudine should be avoided (see section 4.5).

#### *Haematological Adverse Reactions*

Anaemia, neutropenia and leucopenia (usually secondary to neutropenia) can occur in patients receiving zidovudine. These are dose dependent and usually occur after 4 to 6 weeks of therapy. Discontinuation of zidovudine may be required if severe anaemia ( $< 9$  g/dl ( $5.6$  mmol/l)) or myelosuppression (neutrophil count  $< 1.0 \times 10^9/l$ ) occurs during treatment with zidovudine.

#### *Liver disease*

Caution should be exercised when administering nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), including zidovudine, to any patient with liver disease.

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse events. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please also refer to the relevant product information for these medicinal products.

*[Handwritten signature]*  
1. Curran 86

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

#### *Immune reconstitution syndrome*

In HIV-infected patients with pre-existing severe immune deficiency, typically in the first few weeks or months after initiation of combination ART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens (e.g. CMV retinitis, mycobacterial infections, Pneumocystis pneumonia) may arise and cause serious clinical conditions or aggravation of symptoms. Treatment should be instituted when necessary.

#### *Lipodystrophy*

Combination antiretroviral therapy has been associated with a redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients. A higher risk of peripheral fat loss has been associated with stavudine or zidovudine use, and also with e.g. older age of the patient, longer duration of ART and related metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Measurement of fasting serum lipids and blood glucose as well as appropriate management of lipid disorders should be considered (see section 4.8). Lipid disorders should be managed appropriately, including the substitution of zidovudine by an alternative antiretroviral agent, if feasible (see section 4.8).

#### *Lactic acidosis*

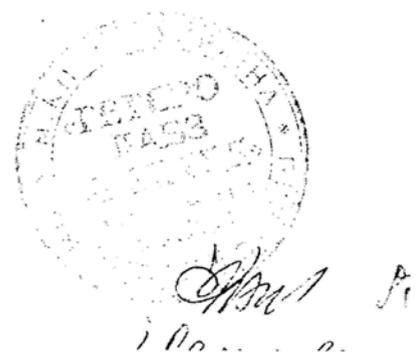
Lactic acidosis is a rare but severe, potentially life-threatening complication associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) use. It may occur after a few to several months of treatment. Patients with hyperlactataemia may be asymptomatic, critically ill, or may have non-specific symptoms such as dyspnoea, fatigue, nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain. Risk factors for NRTI-related lactic acidosis include female gender and obesity. Patients at increased risk should be closely monitored clinically. Screening for hyperlactataemia in asymptomatic patients treated with NRTIs, however, is not recommended. Symptomatic patients usually have levels > 5 mmol/l and require discontinuation of all NRTIs, including zidovudine. Lactic acid levels > 10 mmol/l usually are a medical emergency.

#### *Mitochondrial dysfunction*

Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or postnatally to nucleoside analogues. The main adverse events reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), metabolic disorders (hyperlactataemia, hyperlipasaemia). These events are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV-negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

#### *Osteonecrosis*

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. Aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index). Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.



#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Limited data suggests that co-administration of zidovudine with rifampicin decreases the AUC (area under the plasma concentration curve) of zidovudine by  $48\% \pm 34\%$ . This may result in a partial loss or total loss of efficacy of zidovudine. The concomitant use of rifampicin with zidovudine should be avoided (see section 4.4).

Zidovudine in combination with stavudine is antagonistic in vitro. The concomitant use of stavudine with zidovudine should be avoided (see section 4.4).

Probenecid increases the AUC of zidovudine by 106% (range 100 to 170%). Patients receiving both drugs should be closely monitored for haematological toxicity.

A modest increase in  $C_{max}$  (28%) was observed for zidovudine when administered with lamivudine, but overall exposure (AUC) was not significantly altered. Zidovudine has no effect on the pharmacokinetics of lamivudine.

Phenytoin blood levels have been reported to be low in some patients receiving zidovudine, while in one patient a high level was noted. These observations suggest that phenytoin levels should be carefully monitored in patients receiving both drugs.

Zidovudine does not appear to affect the pharmacokinetics of atovaquone. However, pharmacokinetic data have shown that atovaquone appears to decrease the rate of metabolism of zidovudine to its glucuronide metabolite (steady state AUC of zidovudine was increased by 33% and peak plasma concentration of the glucuronide was decreased by 19%).

Valproic acid, fluconazole or methadone when co-administered with zidovudine have been shown to increase the AUC with a corresponding decrease in its clearance. As only limited data are available the clinical significance of these findings is unclear but if zidovudine is used concurrently with either valproic acid, fluconazole or methadone, patients should be monitored closely for potential toxicity of zidovudine.

Exacerbation of anaemia due to ribavirin has been reported when zidovudine is part of the regimen used to treat HIV although the exact mechanism remains to be elucidated. The concomitant use of ribavirin with zidovudine is not recommended due to an increased risk of anaemia (see section 4.4). Consideration should be given to replacing zidovudine in a combination antiretroviral regimen if this is already established. This would be particularly important in patients with a known history of zidovudine-induced anaemia.

Concomitant treatment, especially acute therapy, with potentially nephrotoxic or myelosuppressive drugs (eg. systemic pentamidine, dapsone, pyrimethamine, sulfamethoxazole + trimethoprim, amphotericin, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine and doxorubicin) may also increase the risk of adverse reactions to zidovudine. If concomitant therapy with any of these drugs is necessary then extra care should be taken in monitoring renal function and haematological parameters and, if required, the dosage of one or more agents should be reduced.

Limited data from clinical trials do not indicate a significantly increased risk of adverse reactions to zidovudine with sulfamethoxazole + trimethoprim, aerosolised pentamidine, pyrimethamine and aciclovir at doses used in prophylaxis.

Clarithromycin tablets reduce the absorption of zidovudine. This can be avoided by separating the administration of zidovudine and clarithromycin by at least two hours.

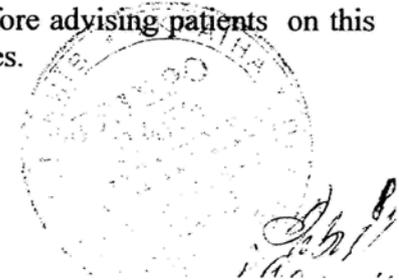
#### 4.6 Pregnancy and lactation

##### *Pregnancy*

No increased risk of birth defects has been reported for zidovudine ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)). However, risks to the fetus cannot be ruled out.

##### *Breastfeeding*

Zidovudine is excreted into the breast milk of lactating mothers. Current recommendations on HIV and breastfeeding (e.g. those from the WHO) should be consulted before advising patients on this matter. Preferred options may vary depending on the local circumstances.



### *Fertility*

Zidovudine did not impair male or female fertility in rats given oral doses of up to 450 mg/kg/day. There are no data on the effect of zidovudine on human female fertility. In men, zidovudine has not been shown to affect sperm count, morphology or motility.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile of Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

### **4.8 Undesirable effects**

The most serious adverse reactions include anaemia (which may require transfusions), neutropenia and leucopenia. These occurred more frequently at higher doses (1.2–1.5 g/day) and with advanced HIV disease, particularly in patients with CD4 cell counts less than 100/ml.

Dosage reduction or cessation of therapy may become necessary (see section 4.4).

Also, zidovudine has been associated with lipodystrophy syndrome, including peripheral fat loss (see-section 4.4.).

The adverse reaction profile appears similar for adults and children.

The following adverse events have been reported in controlled clinical trials and case series during treatment of HIV-1 infection with zidovudine.

The adverse events considered at least possibly related to the treatment are listed below by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), very rare ( $< 1/10\ 000$ ), or not known (cannot be estimated from the available data).

#### Blood and lymphatic systems disorders

*Common:* anaemia, leucopenia, and neutropenia

*Uncommon:* thrombocytopenia and pancytopenia

*Rare:* pure red cell anaemia

*Very rare:* aplastic anaemia.

#### Metabolic and nutrition disorders

*Rare:* lactic acidosis

*Not known:* changes in distribution of body fat, insulin resistance, hyperglycaemia, hyperlipidaemia, hyperlactataemia (see section 4.4).

#### Psychiatric disorders

*Rare:* anxiety and depression.

#### Nervous system disorders

*Very common:* headache

*Common:* dizziness

*Rare:* insomnia, loss of mental acuity, somnolence, paraesthesia, convulsions.

#### Cardiac disorders

*Rare:* cardiomyopathy

#### Respiratory disorders

*Uncommon:* dyspnoea

*Rare:* cough



#### Gastrointestinal disorders

*Very common:* nausea

*Common:* vomiting, diarrhoea, abdominal pain

*Uncommon:* flatulence

*Rare:* pancreatitis, oral mucosa pigmentation, taste disturbance, dyspepsia.

#### Hepatobiliary disorders

*Common:* transient elevation of liver enzymes and bilirubin

*Rare:* severe hepatomegaly with steatosis.

#### Reproductive system and breast disorders

*Rare:* gynaecomastia

#### Skin and subcutaneous tissue disorders

*Uncommon:* rash, pruritus

*Rare:* nail and skin pigmentation, urticaria, sweating.

#### Musculoskeletal and connective tissue disorders

*Common:* myalgia

*Uncommon:* myopathy

*Not known:* osteonecrosis (see section 4.4).

#### General disorders and administration-site conditions

*Common:* malaise

*Uncommon:* asthenia, fever, generalised pain

*Rare:* chest pain, influenza-like syndrome, chills

*Not known:* immune reconstitution syndrome (see section 4.4).

#### Renal and urinary disorders

*Rare:* urinary frequency increased.

*Adverse reactions with zidovudine for the prevention of maternal-foetal transmission:* Haemoglobin concentrations in infants directly exposed to zidovudine for six weeks postpartum were marginally lower than in infants in the placebo group, but transfusion was not required. Anaemia resolved within 6 weeks after completion of zidovudine therapy.

### 4.9 Overdose

#### *Symptoms*

Acute overdoses of zidovudine have been reported. These involved exposures up to 50 g. No specific symptoms or signs have been identified following overdosage apart from those listed as adverse events. All recovered without permanent sequelae.

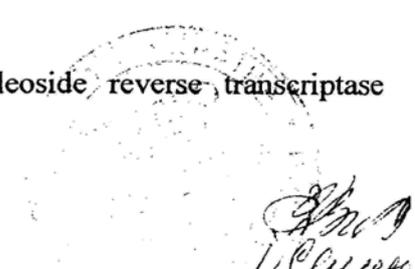
#### *Treatment*

Patients should be observed closely for evidence of toxicity (see section 4.8) and given the necessary supportive therapy. Haemodialysis and peritoneal dialysis appear to have a limited effect on elimination of zidovudine but enhance the elimination of the glucuronide metabolite.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiretroviral for systemic use, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, ATC code: J05AF01

A circular stamp is located in the bottom right corner of the page. It contains a handwritten signature that appears to be 'G. M. J.' and some illegible text below it. The stamp is partially overlapping the page number '6'.

Zidovudine is a thymidine dideoxynucleoside analogue that has activity against HIV-1 and HIV-2. Zidovudine is phosphorylated by thymidine kinase to the active metabolite zidovudine 5'-triphosphate. Its mechanism of action is as a chain terminator of viral reverse transcription. In addition to the inhibitory effect on HIV reverse transcriptase, zidovudine 5'-triphosphate inhibits cellular DNA polymerase beta and gamma and has been shown to reduce the synthesis of mitochondrial DNA.

### *Clinical efficacy*

Zidovudine has been investigated in several randomized, prospective clinical trials combined with other antiretroviral drugs. These studies have demonstrated significant decreases in plasma HIV RNA and increases in CD4-cell counts when used in combination with another nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and either a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or a protease inhibitor (PI). In recent studies in treatment-naïve patients infected with HIV-1, by intention-to-treat analysis > 75% of subjects have plasma HIV RNA < 50 copies/ml after 48 weeks of combination antiretroviral treatment including zidovudine.

In the US ACTG 076 trial, zidovudine reduced the rate of maternal-fetal transmission of HIV-1 (23% infection rate for placebo versus 8% for zidovudine) when HIV-positive pregnant women (14 to 34 weeks gestation) were given 100 mg five times a day and their newborn infants were given 2 mg/kg every 6 hours until 6 weeks of age. In the shorter duration 1998 Thailand CDC study, use of oral zidovudine therapy only (300 mg twice daily), from week 36 of pregnancy until delivery, also reduced the rate of maternal-foetal transmission of HIV (19% infection rate for placebo versus 9% for zidovudine).

### *Viral resistance*

On virological failure, resistance to zidovudine is developed along two separate, though not mutually exclusive, pathways. The first of these include M41L, L210W and T215F/Y. The second includes D67N, K70R and K219E/Q. Collectively these mutations are termed "thymidine analogue mutations" (TAM). In viruses with M184V, two to three TAMs are generally required for phenotypically detectable and clinically significant zidovudine resistance. M41L, L210W, and T215Y have a greater effect on zidovudine susceptibility and cross-resistance to other NRTIs than the other TAMs. Other important mutations selected for by zidovudine include T69 insertion mutations and the Q151M complex, where this mutation appears in combination with mutations at positions 75, 77, and 116. Both of these patterns confer high-level resistance to zidovudine and all other presently available NRTIs. The likelihood of a gradual accumulation of mutations conferring resistance to the entire class of NRTI, upon virological failure with combination therapy including zidovudine, underscores the importance of early detection of virological failure. Delayed detection of virological failure may severely limit the options for second line therapy.

## **5.2 Pharmacokinetic Properties**

### *Absorption*

Zidovudine is well absorbed from the gastrointestinal tract, with a bioavailability of 60 – 70%. No pharmacokinetic data are available for Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml.

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml has the same strength (100 mg/10 ml) and a composition essentially similar to that of the reference product, Retrovir® (GlaxoSmithKline). Moreover, evidence has been provided that the excipients have no effect on the absorption of zidovudine. Accordingly, Zidovudine (oral solution) is considered bioequivalent to Retrovir® 100 mg/10 ml oral solution. In children, steady-state  $C_{max}$  level of zidovudine (innovator product) was 4.45  $\mu$ M (1.19  $\mu$ g/ml) after a dose of zidovudine (in solution) 120 mg/m<sup>2</sup> body surface area and 7.7  $\mu$ M (2.06  $\mu$ g/ml) after 180 mg/m<sup>2</sup>. Dosages of 180 mg/m<sup>2</sup> four times daily in children produced similar systemic exposure (24 hour AUC 40.0 hour· $\mu$ M or 10.7 hour· $\mu$ g/ml) as doses of 200 mg six times daily in adults (40.7 hour· $\mu$ M or 10.9 hour· $\mu$ g/ml).

*[Handwritten signature]*  
I. Green

### *Distribution*

The mean apparent volume of distribution of zidovudine is 1.6 l/kg. Plasma protein binding is 34–38%.

### *Metabolism*

The 5'-glucuronide of zidovudine is the major metabolite in both plasma and urine, accounting for approximately 50–80% of the administered dose eliminated by renal excretion. 3'-amino-3'-deoxythymidine has been identified as a metabolite of zidovudine following intravenous dosing.

### *Elimination*

In studies with intravenous zidovudine, the mean terminal plasma half-life was 1.1 hours and the mean systemic clearance was 1.6 l/hour/kg. The half-life of intracellular zidovudine triphosphate has been estimated to around 7 hours. Renal clearance of zidovudine is estimated to be 0.34 l/hour/kg, indicating glomerular filtration and active tubular secretion by the kidneys. Zidovudine concentrations are increased in patients with advanced renal failure.

### Paediatric population:

#### *Absorption*

In children over the age of 5–6 months, the pharmacokinetic profile of zidovudine is similar to that in adults.

#### *Distribution*

With intravenous dosing, the mean terminal plasma half-life and total body clearance were 1.5 hours and 30.9 ml/minute/kg respectively.

In children the mean cerebrospinal fluid/plasma zidovudine concentration ratio ranged from 0.52–0.85, as determined during oral therapy 0.5 to 4 hours after dosing and was 0.87 as determined during intravenous therapy 1–5 hours after a 1-hour infusion. During continuous intravenous infusion, the mean steady-state cerebrospinal fluid/plasma concentration ratio was 0.24.

#### *Metabolism*

The major metabolite is 5'-glucuronide. After intravenous dosing, 29% of the dose was recovered unchanged in the urine and 45% excreted as the glucuronide.

#### *Excretion*

Renal clearance of zidovudine greatly exceeds creatinine clearance indicating that significant tubular secretion takes place.

The data available on the pharmacokinetics in neonates and young infants indicate that glucuronidation of zidovudine is reduced with a consequent increase in bioavailability, reduction in clearance and longer half-life in infants less than 14 days old but thereafter the pharmacokinetics appear similar to those reported in adults.

### **5.3 Preclinical safety data**

Administration of zidovudine in animal toxicity studies at high doses was not associated with any major organ toxicity.

The results of long-term carcinogenicity studies in rats and mice did not show any carcinogenic potential relevant for humans.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Anhydrous citric acid  
Glycerol  
Purified water  
Sodium benzoate  
Strawberry flavour  
Sucrose



## 6.2 Incompatibilities

Not applicable

## 6.3 Shelf life

18 months

## 6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25° C

## 6.5 Nature and contents of container

A 250-ml high-density polyethylene (HDPE) bottle with child-resistant plastic cap (with either induction sealing (FSE) wad or expanded PE wad), containing 240 ml Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml. It is accompanied by both 10-ml polypropylene oral dosing syringe and 1.5-ml dosing syringe for dosage measurement.

## 6.6 Instructions for use and handling and disposal

An oral dosing syringe along with cannula is provided.

### The solution contains 10 mg of zidovudine per 1 ml.

1. The bottle cap should be removed and kept safely.
2. The cannula is inserted into the bottle, such that its cap fits into the mouth of the bottle.
3. The plastic case of the calibrated syringe is removed and the syringe inserted into the cannula.
4. The syringe is used to draw the required volume of the suspension (as prescribed by the doctor or health care provider) while ensuring that no large bubbles appear in the syringe.
5. The dose is then administered into the child's mouth with tip of cannula against the child's cheek, by slowly pushing the plunger, allowing time to swallow. Do not push too hard or squirt into the back of the throat, to avoid choking.
6. The syringe and cannula should be washed thoroughly in clean water and allowed to dry. It should be completely dry before re-use.
7. Close the bottle tightly with cap.

## 7. SUPPLIER

Hetero Labs Ltd  
7-2-A2 Hetero Corporate  
Industrial Estates  
Sanath Nagar  
Hyderabad 500 018  
Andhra Pradesh  
INDIA  
Tel. + 91 40 23704923  
Fax + 91 40 23704926  
Email: [contact@heterodrugs.com](mailto:contact@heterodrugs.com)

## 8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

HA486

## 9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION

3 November 2011

## 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

October 2012



## PATIENT INFORMATION LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

### Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml

**Read all of this leaflet carefully before your child starts taking this medicine.**

- Keep this leaflet; you may need to read it again.
- If you have any further questions, please ask the doctor, health care provider or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for your child. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as your child's.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell the doctor, health care provider or pharmacist

**In this leaflet:**

1. What Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml is and what it is used for
2. Before your child takes Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml
3. How to give Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml
4. Possible side effects
5. Storing Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml
6. Further information

#### **1. WHAT ZIDOVUDINE ORAL SOLUTION 50 mg/5 ml IS AND WHAT IT IS USED FOR**

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml, which contains zidovudine as the active ingredient, belongs to a group of antiviral medicines called *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors* (NRTIs). These are used to treat human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml is used:

- in antiretroviral combination therapy for the treatment of HIV infection in children
- in newborns and infants, for the prevention of mother-to-child transmission of HIV.

In therapy, zidovudine reduces the amount of virus in your child's body, and keeps it at a low level. It also increases *CD4 cell counts*. CD4 cells are a type of white blood cells that are important to help fight infection. The doctor or health care provider will be monitoring the effectiveness of your child's treatment.

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml may improve your child's condition, but it is not a cure for HIV infection. HIV infection is a disease spread by contact with blood (for example, by sharing injection needles) or by sexual contact with an infected individual.

Treatment with Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml has not been shown to eliminate the risk of passing HIV infection on to others by sexual contact or by blood transfer. Therefore, you must continue to take appropriate precautions to avoid giving the virus to others.

#### **2. BEFORE YOU GIVE YOUR CHILD ZIDOVUDINE ORAL SOLUTION 50 mg/5 ml**

**Do not use Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml if your child:**

- Is allergic (*hypersensitive*) to zidovudine or to any of the other ingredients (see section 6, What Zidovudine (oral solution) contains);
- Has a very low red blood cell count (severe *anaemia*) or very low white blood cell count (*neutropenia*).

**Do not use Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml if a newborn baby has certain liver problems:**

- Some cases of increased amount of bilirubin in the blood (*hyperbilirubinaemia*), a condition which might make the baby's skin look yellow;
- Excessive amount of certain liver enzymes in the blood.

### **Take special care with Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml**

Before using this medicine, you should have told the doctor or health care provider if your child suffers from liver disease (such as hepatitis) or severe kidney disease.

#### *Blood disorders*

Anaemia (low red blood cell count) and neutropenia/leucopenia (low white blood cell count) may occur within 4–6 weeks after starting treatment with Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml. If severe, the physician or health care provider may stop treatment with Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml. This occurs more commonly in patients with advanced HIV disease and with higher doses of zidovudine. Regular blood tests will be arranged to check whether there is a problem. This adverse reaction is infrequent in patients with early HIV disease and blood tests may be performed less frequently.

#### *Lactic acidosis*

The class of medicines to which Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml belongs (NRTIs) can cause a condition called lactic acidosis, together with an enlarged liver. Lactic acidosis, if it occurs, usually develops after a few months of treatment. Lactic acidosis is a build up of lactic acid in the body, which can cause dehydration and coma. Deep, rapid breathing, drowsiness, and non-specific symptoms such as nausea, vomiting and stomach pain, may indicate the development of lactic acidosis. In addition lactic acidosis may lead to rare cases of liver failure, renal failure or fatal hepatitis. This rare, but serious side effect occurs more often in women, particularly if very overweight. If your child has liver disease he or she may also be more at risk of getting this condition. While taking Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml, the doctor or health care provider will monitor your child closely for any signs that he or she may be developing lactic acidosis.

#### *Liver disease*

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with antiretroviral agents are at increased risk for severe and potentially fatal liver adverse events and may require blood tests for monitoring of liver function.

In patients with a chronic hepatitis B infection the treatment should not be stopped without instructions from the doctor or health care provider, as he or she may have a recurrence of the hepatitis. This recurrence may be more severe if the patient has serious liver disease.

#### *Reactivation of immune system*

People with advanced HIV infection (AIDS) have a weak immune system and are more likely to pick up serious infections (*opportunistic infection*). On starting treatment with antiviral medicines against HIV, old, hidden infections flare up causing signs and symptoms of inflammation. The inflammation may mark a return of the body's ability to fight off infection and is called *immune reconstitution syndrome*. If you notice any symptoms of infection in your child, please tell the doctor or health care provider immediately.

#### *Fat distribution*

Loss of body fat may occur in patients receiving zidovudine. Contact the doctor or health care provider if you notice changes in your child's body fat.

#### *Bone problems*

Some patients taking combination antiretroviral therapy may develop a bone disease called osteonecrosis (death of bone tissue). The risk of developing this disease may be higher if the immune system is severely weakened, or if one drinks alcohol regularly. So far, this disease has been reported mainly in adults. However, if your child suffers from joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement, inform the doctor or health care provider.

*[Handwritten signature]*  
N. Ceceles

### Other

Your child will need to take Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml every day. This medicine helps to control your child's condition, but it is not a cure for HIV infection. Your child may continue to develop other infections (*opportunistic infection*) and other illnesses associated with HIV disease. You should keep in regular contact with your child's doctor or health care provider. Do not stop your child's medicine without first talking to the doctor or health care provider.

### Taking other medicines

Please tell the doctor, health care provider or pharmacist if your child is taking or has recently taken any other medicines, including herbal medicines and medicines obtained without a prescription. These may affect the action of zidovudine, or zidovudine may affect their action.

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml should not be taken with either stavudine or ribavirin.

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml may also interact with valproic acid, fluconazole, methadone and probenecid making side effects worse; their use should be carefully considered.

Taking Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml at the same time as other medicines that are potentially toxic to the kidneys or bone marrow may increase the risk of adverse reactions to Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml. Such medicines include, for instance, pentamidine, dapsone, pyrimethamine, sulfamethoxazole + trimethoprim, amphotericin, flucytosine, ganciclovir, valganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine and doxorubicin. If your child requires any of these medications with Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml then the doctor may need to monitor his or her kidney function and blood parameters more closely and, if required, the dosage of one or more of the drugs may be reduced.

### Taking Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml with food and drink

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml may be taken with or without food.

### Pregnancy

If a woman becomes pregnant, or is planning to become pregnant, she should contact the doctor or health care provider to discuss the potential adverse effects and the benefits and risks of the antiretroviral therapy to the pregnant woman and her child.

### Breastfeeding

Zidovudine, the active ingredient in this medicine, is found in human breast milk.

A woman with HIV who wants to breastfeed her baby should discuss the risks and benefits with her doctor or healthcare provider.

### Driving and using machines

No studies on the effects of zidovudine on the ability to drive and use machines have been performed. However, one should take into account the state of the person's health and the possible side effects of zidovudine before one considers driving or using machines.

## 3. HOW TO TAKE ZIDOVUDINE ORAL SOLUTION 50 mg/5 ml

Oral use.

Therapy should be prescribed by a physician or health care provider experienced in the management of HIV-1 infection.

Recommended Dosing Based on Weight Bands for Children over 6 weeks of age	
Weight range (kg)	Dose
3 to 5.9 kg	6 ml twice daily
6 to 9.9 kg	9 ml twice daily
10 to 13.9 kg	12 ml twice daily

*J. C. Lee*

**Mother-to-child-transmission (MTCT) prevention dose\***

Start within 12 hours after birth and continue up to 6 weeks of age, depending on national recommendations.

<b>Recommended Dosing Based on Weight Bands for Children from birth to 6 weeks of age*</b>	
Birth weight 2000-2499 g	1 ml (10 mg) twice daily
Birth weight above 2500 g	1.5 ml (15 mg) twice daily

\*Low birth weight infants should receive mg/kg dosing.

WHO suggests 4 mg/kg every 12 hours.

Due to the small volumes of oral solution required, care should be taken when calculating neonate doses.

Always give your child Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml exactly as the doctor or health care provider has instructed you. You should check with the doctor, health care provider or pharmacist if you are unsure.

For children weighing 14 kg or more, adolescents and adults other products with larger amounts of zidovudine are available. Please see the patient information leaflets of these products.

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml can be taken with or without food.

***Instructions for use***

An oral dosing syringe along with cannula is provided. The solution contains 10 mg of zidovudine per 1 ml.

1. The bottle cap should be removed and kept safely.
2. The cannula is inserted into the bottle, such that its cap fits into the mouth of the bottle.
3. The plastic case of the calibrated syringe is removed and the syringe inserted into the cannula.
4. The syringe is used to draw the required volume of the suspension (as prescribed by the doctor) while ensuring that no large bubbles appear in the syringe.
5. The dose is then administered into the child's mouth with tip of cannula against the child's cheek, by slowly pushing the plunger, allowing time to swallow. Do not push too hard or squirt into the back of the throat, to avoid choking.
6. The syringe and cannula should be washed thoroughly in clean water and allowed to dry. It should be completely dry before re-use.
7. Close the bottle tightly with cap.

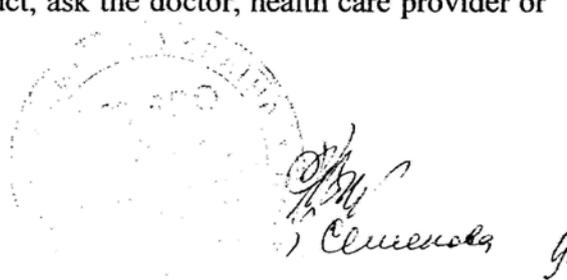
**If one takes more Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml than one should**

If your child has taken too much Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml, or if someone accidentally swallows some, there is no immediate danger. However, you should contact the doctor, health care provider, or the nearest hospital emergency department for further advice.

**If one forgets to take Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml**

If your child accidentally misses a dose and you notice within 6 hours after the missed dose, give the missed dose as soon as possible. Give the next dose as regularly scheduled. If you notice later than 6 hours after the missed dose, then only give the normal dose when the next dose is due. Do not give a double dose to make up for forgotten individual doses.

If you have any further questions on the use of this product, ask the doctor, health care provider or pharmacist.



#### 4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml can cause side effects, although not everybody gets them. When treating HIV infection, it is not always possible to differentiate between unwanted effects caused by Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml, or those caused by any other medicines your child may be taking at the same time, or by the HIV disease. For this reason, it is important that you inform the doctor or health care provider of any change in your child's health.

The most serious adverse reactions include anaemia (low red blood cell count), and low white blood cell count. These are more common in patients with advanced HIV infection.

Anaemia has not been serious during Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml use for prevention of mother-to-child transmission.

Furthermore, zidovudine may cause loss of body fat, particularly in the arms, legs and face.

*Very commonly* reported (greater than 1 in every 10 patients treated) side effects are headache and nausea.

*Commonly* reported (greater than 1 in every 100 patients treated) side effects are feeling dizzy, vomiting, diarrhoea, stomach pain, muscle aches, decreased red blood cells (anaemia), decreased white blood cells (leucopenia, neutropenia) and transient increase of liver enzymes and bilirubin in the blood.

The following side effects are *uncommon* (between 1 in 1000 and 1 in 100 patients treated): wind (flatulence), feeling breathless, skin rash, general aches and pains, weakness, fever, decreased blood platelets (thrombocytopenia) or all blood cells (pancytopenia) and muscle tissue disorders (myopathy).

There are *rare* reports (between 1 in 10 000 to 1 in 1000 patients treated) of anxiety, depression, sleeplessness (insomnia), not being able to concentrate, feeling drowsy, tingling of the skin, ('pins and needles'), cough, loss of appetite, taste disturbance, indigestion, inflammation of the pancreas (*pancreatitis*), chest pain, disease of the heart muscle, fits (convulsions), nail and skin pigmentation, colour change on the inside of the mouth, hives, chills, sweating, enlarged breasts in men, fat accumulation in the liver, inability to produce new red blood cells (pure red cell anaemia) and increased urinary frequency.

Also, a condition called lactic acidosis, which is a build up of lactic acid in the body that can cause dehydration and coma has been reported on rare occasions in patients taking zidovudine. Deep, rapid breathing, drowsiness, and non-specific symptoms such as nausea, vomiting and stomach pain, may indicate the development of lactic acidosis.

There are *very rare* reports (less than 1 in 10 000 patients treated) of disruption of production of all types of blood cells (aplastic anaemia).

*The following side effects occur at a frequency that is not known:*

Zidovudine and other antiretroviral agents may cause changes in body shape due to changes in fat distribution. These may include loss of fat from legs, arms and face, increased fat in the abdomen (belly) and around internal organs, breast enlargement and fatty lumps on the back of the neck ('buffalo hump'). The cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time.

Combination antiretroviral therapy may also cause hyperlipidaemia (increased fats in the blood), increased blood sugar and resistance to insulin.

Also, osteonecrosis (death of bone tissue) and immune reconstitution syndrome have been reported in patients taking combination antiretroviral therapy (see section 2).

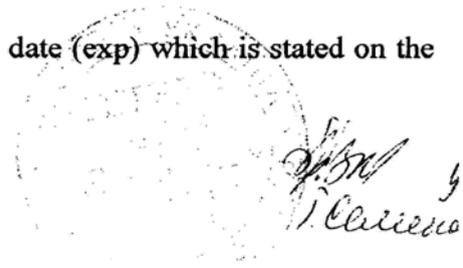
If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell the doctor, health care provider or pharmacist as soon as possible.

#### 5. STORING ZIDOVUDINE ORAL SOLUTION 50 mg/5 ml

Keep out of the reach and sight of children.

Do not store above 25 °C. Store in the original container.

Do not use Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml after the expiry date (*exp*) which is stated on the label. The expiry date refers to the last day of that month.

A circular stamp is partially visible in the bottom right corner, containing some illegible text. Overlaid on the stamp is a handwritten signature in dark ink, which appears to be 'J. B. ...' followed by a flourish. Below the signature, the name 'J. Carreira' is written in a smaller, cursive hand.

Do not use Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml if you notice the medicine has changed colour. Medicines should not be disposed of in wastewater or household waste. Ask the pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

## 6. FURTHER INFORMATION

### What Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml contains

The active ingredient of Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml is zidovudine.

The other ingredients are anhydrous citric acid, glycerol, purified water, sodium benzoate, strawberry flavour and sucrose.

### What Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml looks like and contents of the pack

Zidovudine Oral Solution 50 mg/5 ml is a clear, colourless to pale-yellow, strawberry-flavoured solution containing 50 mg of the active ingredient zidovudine in each 5 ml. It comes in a 250-ml high-density polyethylene bottle (containing 240 ml solution) and is accompanied by a 10-ml polypropylene calibrated oral dosing syringe as well as a 1.5-ml dosing syringe.

#### Supplier

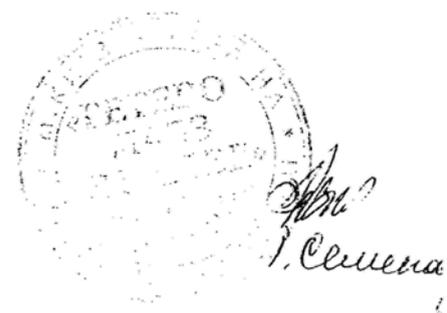
Hetero Labs Limited  
7-2-A2, Hetero Corporate  
Industrial Estates  
Sanath Nagar  
Hydrabad 500 018  
Andhra Pradesh  
India  
Tel: + 91 40 23704923  
Fax: + 91 40 23704926  
e-mail: [contact@heterodrugs.com](mailto:contact@heterodrugs.com)

#### Manufacturer

Hetero Labs Limited  
Unit – III  
# 22 – 110 IDA  
Jeedimetla  
Hydrabad 500 055  
Andhra Pradesh  
India  
Tel: + 91 40 23096171/72/73/74  
Fax: + 91 40 23095105  
e-mail: [contact@heterodrugs.com](mailto:contact@heterodrugs.com)

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the supplier.

<p>Latin America Name: Ms. Tswana Gajadhar Address: Vernon Technologies Limited 7 Ramlogan Drive Damarie Hill, Sangre Grande. Trinidad &amp; Tobago. Tel: 868 691 0173 Fax: 868 668 7741. Email: <a href="mailto:tswana.gajadhar@vtl-trin.com">tswana.gajadhar@vtl-trin.com</a></p>	<p>South Africa Name: Kevin Moodaley, Head of South African Operations, Address: Jean Park Chambers, 252 Jean Avenue, Centurion, Building 6, Unit 19. Tel: +27 (0) 12 644 21 20 Fax: +27 (0) 12 644 1564 Email: <a href="mailto:kevin@heterodrugs.com">kevin@heterodrugs.com</a></p>
---	--



<p>INDIA  Name: Mr. M.Srinivas Reddy  Address  Hetero Labs Limited  7-2-A2, Hetero Corporate  Industrial Estates  Sanath Nagar  Hydrabad 500 018  Andhra Pradesh  India  Tel: + 91 40 23704923  Fax: + 91 40 23704926  Email: <a href="mailto:msreddy@heterodrugs.com">msreddy@heterodrugs.com</a></p>	<p>INDIA  Name: Mrs. G.Sangeetha,  Address:  Hetero Labs Limited  7-2-A2, Hetero Corporate  Industrial Estates  Sanath Nagar  Hydrabad 500 018  Andhra Pradesh  India  Tel: + 91 40 23704923  Fax: + 91 40 23704926  Email: <a href="mailto:Sangeetha.G@heterodrugs.com">Sangeetha.G@heterodrugs.com</a></p>
--	--

**This leaflet was last approved in October 2012.**

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site: <http://who.int/prequal/>.



Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Семеновою І.В.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення  
№ UA/16/72/01/01  
від 12.05.2016

**Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл**

## **КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

### **1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл

### **2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД**

5 мл розчину містять 50 мг зидовудину.

5 мл розчину містять 2.16 г цукрози

Повний перелік допоміжних речовин – див. розділ 6.1.

### **3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА**

Зидовудин, розчин оральний.

Від безбарвного до світло-жовтого кольору рідина з полуничним запахом.

### **4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ**

#### **4.1 Терапевтичні показання**

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, показаний в антиретровірусній комбінованій терапії для лікування інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) дітей.

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, показаний для первинної профілактики ВІЛ-інфекції у новонароджених.

Слід розглянути офіційні протоколи лікування ВІЛ-1 інфекції (наприклад Всесвітньої організації охорони здоров'я).

*Цей продукт призначений для застосування у дітей. Проте, інформація щодо безпеки надається стосовно до проблем дорослих зі здоров'ям, таких як хвороби печінки, вагітність і лактація, для забезпечення повного доступу до всієї необхідної інформації.*

#### **4.2 Дози та спосіб застосування**

Для орального застосування. Зидовудин може прийматись з їжею або без.

Терапію має починати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

#### **Інструкція для застосування**

Розчин містить 10 мг зидовудину на 1 мл.

Максимальна доза не повинна перевищувати 300 мг два рази на день.

<b>Рекомендоване дозування в залежності від маси тіла для дітей старше 6 тижнів</b>	
<b>Діапазон маси (кг)</b>	<b>Доза</b>
3 – 5.9 кг	6 мл (60 мг) двічі на день
6 – 9.9 кг	9 мл (90 мг) двічі на день
10 – 13.9 кг	12 мл (120 мг) двічі на день

Для пацієнтів з масою тіла понад 14 кг доступні інші лікарські форми, що містять більшу кількість активної речовини.

*І. Семенов*

## Доза для профілактики трансмісії ВІЛ від матері до дитини (МДТ)

Починати протягом 12 годин після народження і продовжувати до 6-тижневого віку, в залежності від національних рекомендацій.

Рекомендоване дозування в залежності від маси тіла для дітей від народження до 6-тижневого віку <sup>+</sup>	
Маса тіла при народженні 2000-2499 г	1 мл (10 мг) двічі на день
Маса тіла при народженні понад 2500 г	1.5 мл (15 мг) двічі на день

<sup>+</sup> Новонароджені з малою масою тіла повинні отримувати мг/кг дозування.

ВООЗ пропонує 4 мг/кг кожні 12 годин.

Через невеликі об'єми необхідного розчину орального, слід дотримуватися обережності при розрахунку неонатальних доз.

*Коригування дозування*

*Пацієнти з гематологічними побічними реакціями*

Заміну зидовудину слід розглядати у пацієнтів, чий рівень гемоглобіну або кількість нейтрофілів падають до клінічно значущого рівня. Інші можливі причини анемії або нейтропенії повинні бути виключені. Зниження дози зидовудину або переривання слід розглядати за відсутності альтернативних методів лікування (див розділи 4.3 і 4.4).

*Захворювання печінки*

Регулювання дози не потрібно при печінковій недостатності від легкого до помірного ступеня, але може бути необхідно при тяжкій печінковій недостатності.

*Ниркова недостатність*

Для хворих на тяжку ниркову недостатність (кліренс креатиніну < 10 мл/хв), з або без гемодіалізу, доза повинна бути зменшена. У дорослих, рекомендується зниження дози від 33 % до 50 % зидовудину.

### 4.3 Протипоказання

Зидовудин протипоказаний пацієнтам з клінічно значимою гіперчутливістю до зидовудину або до будь-якого з наповнювачів.

Зидовудин протипоказаний пацієнтам з аномально низькою кількістю нейтрофілів (<  $0,75 \times 10^9$ /л) або низьким рівнем гемоглобіну (< 7,5 г/дл або 4,7 ммоль/л).

Зидовудин протипоказаний для лікування новонароджених з гіпербілірубінемією, які потребують відмінного від фототерапії лікування, або із підвищенням більше ніж у 5 разів від норми рівня трансаміназ.

### 4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

*Передача ВІЛ*

При лікуванні Зидовудином, розчин оральний, 50 мг/5 мл, не було показано можливість виключення ризику передачі ВІЛ-інфекції статевим шляхом або шляхом передачі крові, хоча ризик може бути зменшений. Пацієнтам слід продовжувати використовувати відповідні запобіжні заходи для запобігання передачі ВІЛ-інфекції.

*Інші лікарські засоби*

Супутнього застосування ставудину із зидовудином слід уникати (див. розділ 4.5).

*Гематологічні побічні реакції*

Анемія, нейтропенія і лейкопенія (зазвичай вторинно по відношенню до нейтропенії) може виникнути у пацієнтів, які отримують зидовудин. Це залежить від дози і зазвичай відбуваються після від 4-х до 6 тижнів терапії. Скасування зидовудину може знадобитися, якщо важка анемія (< 9 г/дл (5,6 ммоль/л)) або мієлосупресія (кількість нейтрофілів <  $1,0 \times 10^9$ /л) відбувається під час лікування зидовудином.

*Захворювання печінки*

Слід дотримуватися обережності при призначенні нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), включаючи зидовудин, будь-якому пацієнтові із захворюванням печінки. Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які лікуються комбінованою антиретровірусною терапією, мають підвищений ризик розвитку тяжких і потенційно летальних побічних ефектів з боку печінки. У разі сумісного застосування з іншими антивірусними препаратами для

лікування гепатиту В і С, слід звернутися до відповідної Інструкції з медичного застосування цих препаратів.

Хворі з уже існуючим порушенням функції печінки, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищений ризик порушення функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії та мають знаходитися під медичним наглядом. У разі появи ознак погіршення хвороби печінки у таких пацієнтів слід зважити можливість перерви або припинення лікування.

#### *Синдром імунного відновлення.*

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з раніше існуючою важкою імунною недостатністю, як правило, протягом перших кількох тижнів або місяців після початку комбінованої АРТ, запальні реакції на безсимптомні або залишкові опортуністичні патогени (наприклад, ЦМВ ретиніт, мікобактеріальні інфекції, пневмоцистна пневмонія) можуть виникати і викликати серйозні клінічні стани або загострення симптомів. Лікування повинно бути розпочато в разі потреби.

#### *Ліподистрофія*

Комбінована антиретровірусна терапія була пов'язана з перерозподілом жирової тканини (ліподистрофією) у пацієнтів з ВІЛ. Більш високий ризик периферичної втрати жиру був пов'язаний з використанням ставудину і зидовудину, а також з, наприклад, похилим віком пацієнта, великою тривалістю АРТ і пов'язаними з ними метаболічними порушеннями. Клінічне обстеження повинно включати оцінку фізичних ознак для перерозподілу жиру. Вимірювання ліпідів в сироватці крові натще і глюкози в крові, а також належного управління ліпідних порушень слід розглядати (див. розділ 4.8). Ліпідні порушення повинні управлятися належним чином, в тому числі заміщення зидовудину альтернативним антиретровірусним агентом, якщо це можливо (див. розділ 4.8).

#### *Лактоацидоз*

Лактоацидоз є рідкісним, але тяжким, потенційно небезпечним для життя ускладненням, пов'язаним з використанням нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази (НІЗТ). Це може статися після від кількох або більше місяців лікування. Пацієнти з гіперлактатемією можуть бути безсимптомними, в критичному стані, або можуть мати неспецифічні симптоми, такі як задишка, втома, нудота, блювота, діарея і болі в животі. Фактори ризику для НІЗТ-пов'язаного лактацидозу включають жіночу стать і ожиріння. Пацієнтів з підвищеним ризиком слід ретельно контролювати клінічно. Скринінг на гіперлактатемію у безсимптомних пацієнтів, які отримували НІЗТ, однак, не рекомендується. Симптоматичні пацієнти зазвичай мають рівні  $> 5$  ммоль/л і вимагають скасування всіх НІЗТ, включаючи зидовудин. Рівень молочної кислоти  $> 10$  ммоль/л, як правило, вимагає невідкладної медичної допомоги.

#### *Мітохондріальна дисфункція*

Було продемонстровано, що нуклеозидні та нуклеотидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють мітохондріальні порушення різного ступеня. Були повідомлення про мітохондріальні дисфункції у ВІЛ-негативних немовлят, які підпали під вплив нуклеозидних аналогів внутрішньоутробно або у постнатальному періоді. Основними побічними явищами є гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), порушення обміну речовин (гіперлактатемія, гіперліпідемія). Ці події часто бувають минущими. Іноді повідомлялося про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, конвульсії, аномальна поведінка). Чи є неврологічні порушення тимчасовими або постійними, наразі невідомо. Будь-яка дитина, навіть з ВІЛ-негативним статусом, яка підпала під вплив нуклеозидних або нуклеотидних аналогів внутрішньоутробно, має знаходитись під клінічним та лабораторним наглядом та повністю досліджена на можливість виникнення мітохондріальних дисфункцій у разі появи відповідних ознак та симптомів. Ці дані не впливають на існуючі рекомендації щодо застосування антиретровірусної терапії вагітним жінками для запобігання вертикальної передачі ВІЛ-інфекції.

#### *Остеонекроз*

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів із запущеною стадією ВІЛ-захворювання та/або тривалим впливом комбінованої антиретровірусної терапії. Етіологія вважається багатофакторної (в тому числі кортикостероїди, вживання алкоголю, важка імуносупресія, високий індекс маси тіла). Пацієнтам слід рекомендувати звернутися до лікаря, якщо вони відчувають біль в суглобах, тугорухість суглобів або утруднення в русі.

*Handwritten signature*  
I. S. ...

#### 4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Обмежені дані показують, що поєднане застосування зидовудину і рифампіцину зменшує AUC (площа під кривою концентрації в плазмі) зидовудину на  $48\% \pm 34\%$ . Це може привести до часткової втрати або повної втрати ефективності зидовудину. Поєднаного застосування рифампіцину із зидовудином слід уникати (див. розділ 4.4).

Зидовудин в поєднанні зі ставудином є антагоністичним *in vitro*. Поєднаного застосування ставудину із зидовудином слід уникати (див. розділ 4.4).

Пробеніцид збільшує AUC зидовудину на 106% (в діапазоні від 100 до 170%). Пацієнтів, які отримують обидва препарати, слід ретельно контролювати щодо гематологічної токсичності.

Помірне збільшення  $C_{max}$  (28%) спостерігалось при введенні зидовудину з ламівудином, але в цілому експозиція (AUC) істотно не змінювалась. Зидовудин не впливає на фармакокінетику ламівудину.

Повідомлялося про низький рівень фенітоїну у крові деяких хворих, які отримували зидовудин, у той час як у одного пацієнта було відзначено високий рівень. Ці спостереження вказують на те, що рівні фенітоїну слід ретельно контролювати у пацієнтів, які отримують обидва препарати.

Зидовудин видається не впливає на фармакокінетику атоваквон. Проте, фармакокінетичні дані показали, що атоваквон, мабуть, знижує швидкість метаболізму зидовудину до його глюкуронідного метаболіту (AUC зидовудину була збільшена на 33% і пік концентрації в плазмі глюкуроніду було знижено на 19%).

Вальпроева кислота, флуконазол або метадоном при спільному введенні з зидовудином показали збільшення AUC з відповідним зниженням його кліренсу. Оскільки дані обмежені, клінічна значущість цього невідома, але якщо зидовудин використовується паралельно або з вальпроевою кислотою, флуконазолом або метадоном, пацієнтам слід пильно стежити за потенційною токсичністю зидовудину.

Повідомлялось про загострення анемії внаслідок рибавіріну, коли зидовудин є частиною схеми, що використовується для лікування ВІЛ-інфекції, хоча точний механізм ще належить з'ясувати. Супутнє застосування рибавіріну з зидовудином не рекомендується через підвищений ризик розвитку анемії (див. розділ 4.4). Слід розглянути питання про заміну зидовудину у складі комбінованої антиретровірусної терапії, якщо це вже встановлено. Це було б особливо важливо у пацієнтів з відомою зидовудиніндукованою анемією в анамнезі.

Супутнє лікування, особливо гостра терапія з потенційно нефротоксичними або мієлосупресивними препаратами (наприклад, системний пентамідин, дапсон, піриметамін, сульфаметоксазол + триметоприм, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловір, інтерферон, вінкристин, вінбластин і доксорубіцин) також може збільшити ризик розвитку побічних реакцій на зидовудин. Якщо супутня терапія з будь-яким з цих препаратів є необхідною, то додаткові запобіжні заходи слід вживати при моніторингу функції нирок та гематологічних параметрів і, при необхідності, дозу одного або декількох агентів слід зменшити.

Обмежені дані клінічних досліджень не вказують на значно підвищений ризик розвитку побічних реакцій на зидовудин із сульфаметоксазол + триметоприм, аерозольним пентамідином, піриметаміном і ацикловіром у дозах, що використовуються для профілактики.

Кларитроміцин таблетки зменшує всмоктування зидовудину. Цього можна уникнути шляхом поділу введення зидовудину і кларитроміцину, принаймні, двогодинним інтервалом.

#### 4.6 Застосування під час вагітності та годування груддю

##### Вагітність

Не повідомлялося про підвищений ризик вроджених вад для зидовудину ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)). Проте, ризики для плода не можуть бути виключені.

##### Годування груддю

Зидовудин проникає у грудне молоко годуючих матерів. Поточні рекомендації з ВІЛ і грудне вигодовування (наприклад з ВООЗ): слід проводити консультації, перш ніж консультиувати пацієнтів з даного питання. Кращі варіанти можуть відрізнятись в залежності від місцевих умов.

### *Фертильність*

Зидовудин не погіршував фертильність самців або самок у щурів, які отримували перорально дози до 450 мг/кг/добу. Немає ніяких даних про вплив зидовудину на жіночу фертильність людини. У чоловіків, не було показано вплив зидовудину на кількість сперми, морфологію або моторику.

### **4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами**

Ніяких досліджень щодо впливу на здатність управляти і використовувати машини не було виконано. Клінічний стан пацієнта і профіль небажаних реакцій Зидовудину, розчин оральний, 50 мг/5 мл, слід мати на увазі при розгляді питання про здатність пацієнта керувати автомобілем або працювати з механізмами.

### **4.8 Побічні реакції**

Найбільш серйозні побічні реакції включають анемію (що може зажадати переливання крові), нейтропенію і лейкопенію. Вони зустрічалися частіше при більш високих дозах (1,2-1,5 г/добу) і з прогресуючим захворюванням ВІЛ, особливо у пацієнтів з CD4-клітин, що налічує менше 100/мл. Зниження дози або припинення терапії може стати необхідним (див. розділ 4.4).

Крім того, зидовудин був пов'язаний з синдромом ліподистрофії, включаючи периферичну втрату жиру (див. розділ 4.4.).

Характер побічної дії у дітей та дорослих подібний.

Наступні побічні ефекти були зареєстровані в контрольованих клінічних дослідженнях і серіях випадків під час лікування ВІЛ-1 інфекції зидовудином.

Побічні ефекти, що розглядаються, принаймні, можливо пов'язані з лікуванням, перераховані нижче за системами організму, органами класами і абсолютною частотою. Частота виникнення визначається як дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), дуже рідко ( $<1/10000$ ), або невідомо (не може бути оцінена за наявними даними).

**З боку крові і лімфатичної системи**

*Часто:* анемія, лейкопенія, нейтропенія

*Нечасто:* тромбоцитопенія і панцитопенія

*Рідко:* анемія еритроцитів

*Дуже рідко:* апластична анемія

**З боку метаболізму і розладів травлення**

*Рідко:* лактоацидоз

*Невідомо:* зміни в розподілі жиру в організмі, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіперлактатемія (див. розділ 4.4).

**Психічні розлади**

*Рідко:* неспокій, депресія.

**З боку нервової системи**

*Дуже часто:* головний біль.

*Часто:* запаморочення.

*Рідко:* безсоння, зниження розумової активності, сонливість, парестезія, судоми.

**З боку серцево-судинної системи**

*Рідко:* кардіоміопатія.

**З боку дихальної системи**

*Нечасто:* задишка.

*Рідко:* кашель.

З боку травного тракту

*Дуже часто:* нудота.

*Часто:* блювання, діарея, біль у животі.

*Нечасто:* метеоризм.

*Рідко:* панкреатит, пігментація слизової оболонки рота, зміна смакових відчуттів, диспепсія.

З боку гепатобіліарної системи

*Часто:* підвищення рівня печінкових ферментів і білірубіну.

*Рідко:* тяжка гепатомегалія із стеатозом.

З боку репродуктивної системи

*Рідко:* гінекомастія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

*Нечасто:* висипання, свербіж.

*Рідко:* пігментація шкіри та нігтів, кропив'янка, пітливість.

З боку опорно-рухового апарату

*Часто:* міалгія.

*Нечасто:* міопатія.

*Невідомо:* остеонекроз (див. розділ 4.4).

Загальні розлади

*Часто:* нездужання.

*Нечасто:* астенія, пропасниця, генералізований біль.

*Рідко:* біль у грудях, грипоподібний синдром, озноб.

*Невідомо:* синдром імунного відновлення (див. розділ 4.4).

З боку нирок та сечовидільної системи

*Рідко:* часте сечовиділення.

*Побічні реакції зидовудину при запобіганні материнсько-ембріональній трансмісії:*

Концентрації гемоглобіну у дітей раннього віку, які безпосередньо зазнали впливу зидовудину протягом шести тижнів після пологів, були дещо нижчими, ніж у дітей раннього віку в групі плацебо, але переливання не було потрібно. Анемія зникла протягом 6 тижнів після завершення терапії зидовудином.

#### 4.9 Передозування

##### *Симптоми*

Гостре передозування зидовудину було зареєстровано. Воно включало експозицію до 50 г. Ніяких конкретних симптомів або ознак не було виявлено крім тих, які перераховані в якості побічних ефектів. Всі відновились без постійних ускладнень.

##### *Лікування*

Пацієнти повинні бути ретельно обстежені на виявлення ознак токсичності (див. розділ 4.8) і отримати необхідну підтримуючу терапію. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз як видно, мають обмежений вплив на виведення зидовудину, а підсилюють виведення глюкуронідного метаболіту.

## 5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

### 5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антитретровірусні засоби для системного застосування, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, АТХ код: J05A F01



Зидовудин є тимідин-дидеоксинуклеозидний аналог, який має активність по відношенню до ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Зидовудин фосфорилується тимідинкіназою в активний метаболіт зидовудину 5'-трифосфат. Його механізм дії є як ланцюговий термінатор вірусної зворотної транскрипції.

На додаток до інгібіторного ефекту зворотної транскриптази ВІЛ, зидовудину 5'-трифосфат пригнічує клітинну ДНК-полімерази бета і гамма, і було показано зниження синтезу мітохондріальної ДНК.

#### *Клінічна ефективність*

Зидовудин був досліджений у ряді рандомізованих перспективних клінічних досліджень у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами. Ці дослідження показали значне зниження рівня РНК ВІЛ в плазмі крові і збільшення кількості CD4-клітин при використанні в поєднанні з іншим нуклеозидним інгібіторами зворотної транскриптази (NRTI) і або інгібіторами зворотної ненуклеозидної транскриптази (NNRTI) або інгібіторами протеази (PI). У недавніх дослідженнях у хворих нелікованих, інфікованих ВІЛ-1, за задумом до задоволення аналізу > 75 % пацієнтів мають РНК ВІЛ в плазмі < 50 копій/мл через 48 тижнів комбінованої антиретровірусної терапії, включаючи зидовудин.

У US ACTG 076 дослідженні зидовудин зменшував рівень материнсько-ембріональної трансмісії ВІЛ (23% рівень зараження в групі плацебо в порівнянні з 8% для зидовудину), коли ВІЛ-інфікованих вагітні жінки (від 14 до 34 тижнів вагітності) отримували 100 мг п'ять разів на день і їх новонароджені отримували 2 мг/кг, кожні 6 годин до 6-тижневого віку. У короткотерміновому 1998 Thailand CDC дослідженні, застосування тільки пероральної терапії зидовудином (300 мг два рази на день), з 36 тижня вагітності до пологів, також знижує швидкість материнсько-ембріональної трансмісії ВІЛ-інфекції (19% рівень зараження для плацебо в порівнянні з 9 % для зидовудину).

#### *Вірусний опір*

На вірусологічній невдачі, стійкість до зидовудину розвивається за двома окремими, хоча і не виключаючими один одного, шляхами. Перший з них включає в себе M41L, L210W і T215F/Y. Другий включає в себе D67N, K70R і K219E/Q. У сукупності ці мутації називаються "аналог тимідину мутації" (TAM). У вірусів з M184V, від двох до трьох TAM, як правило, потрібно для фенотипічно виявляемого і клінічно значимого опору зидовудину. M41L, L210W і T215Y мають більший вплив на зидовудину сприйнятливість і перехресну резистентність до інших НІЗТ, ніж інші TAM. Інші важливі мутації, вибрані для зидовудину шляхом включають T69 вставки мутації і Q151M комплекс, в якому ця мутація з'являється в поєднанні з мутаціями в положеннях 75, 77 і 116. Обидві ці моделі надають стійкість високого рівня для зидовудину і всі інші доступні в даний час НІЗТ, ймовірність поступового накопичення мутацій, які надають стійкість до всього класу NRTI, при вірусологічній неефективності комбінованої терапії, що включає зидовудин, підкреслює важливість раннього виявлення вірусологічної невдачі. Затримка виявлення вірусологічної невдачі може серйозно обмежити варіанти терапії другої лінії.

## **5.2 Фармакокінетичні властивості**

### *Абсорбція*

Зидовудин добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту, з біодоступністю 60-70 %.

Фармакокінетичні дані не доступні для Зидовудину, розчин оральний, 50 мг/5 мл.

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, має таке саме дозування (100 мг/10 мл) і склад, по суті, аналогічний референтному лікарському засобу, Ретровір® (GlaxoSmithKline). Крім того, докази були надані, що допоміжні речовини не мають жодного впливу на абсорбцію зидовудину. Відповідно, Зидовудин (розчин оральний) вважається біоеквівалентним Ретровіру® 100 мг/10 мл, розчин оральний. У дітей стійкий рівень  $C_{max}$  зидовудину (інноватор продукту) був 4,45 мкМ (1,19 мкг/мл) після дози зидовудину (в розчині) 120 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла і 7,7 мкМ (2,06 мкг/мл) після 180 мг/м<sup>2</sup>. Дози 180 мг/м<sup>2</sup> чотири рази на день у дітей справили подібний системний вплив (24 год AUC 40,0 год•мкМ або 10,7 год•мкг/мл) при дозуванні 200 мг шість разів на добу у дорослих (40,7 год•мкМ або 10,9 год•мкг/мл).

*116*  
*1. Селіменко*

### *Розподіл*

Середній об'єм розподілу зидовудину становить 1,6 л/кг. Зв'язування з білками плазми становить 34-38 %.

### *Метаболізм*

5'-глюкуронід зидовудину є основним метаболітом як у плазмі крові, так і в сечі, що складає приблизно 50-80 % від введеної дози виведеної через нирки. 3'-аміно-3'-деокситимідин був ідентифікований як метаболіт зидовудину після внутрішньовенного введення.

### *Виведення*

У дослідженнях з внутрішньовенним зидовудином середній період напіввиведення в плазмі склав 1,1 години, а середній системний кліренс дорівнював 1,6 л/год/кг. Період напіврозпаду внутрішньоклітинного зидовудин-трифосфату, за оцінками близько 7 годин. Нирковий кліренс зидовудину оцінюється в 0,34 л/год/кг, що свідчить про клубочкову фільтрацію та активну каналцевою секрецію нирками. Концентрації Зидовудину збільшуються у хворих з нирковою недостатністю.

### *Педіатрична популяція:*

#### *Абсорбція*

У дітей віком старше 5-6 місяців, фармакокінетичний профіль зидовудину аналогічний такому у дорослих.

#### *Розподіл*

При внутрішньовенному введенні середній період напіввиведення в плазмі і середній системний кліренс були 1,5 год і 30,9 мл/хв/кг відповідно.

У дітей середнє відношення концентрацій зидовудину цереброспинальна рідина/плазма коливалася від 0,52-0,85, як визначено під час пероральної терапії від 0,5 до 4 годин після прийому препарату і склала 0,87, як визначено під час внутрішньовенної терапії 1-5 годин після 1-годинної інфузії. Під час безперервної внутрішньовенної інфузії середнє стаціонарне співвідношення концентрацій спинномозкова рідина/плазма було 0,24.

#### *Метаболізм*

Основним метаболітом є 5'-глюкуронід. Після внутрішньовенного введення 29 % дози було відновлено без змін в сечі і 45 % виводиться з організму в якості глюкуроніду.

#### *Виведення*

Нирковий кліренс зидовудину значно перевищує кліренс креатиніну, показують і це є свідченням того, що істотним механізмом виведення є тубулярна секреція.

Наявні дані фармакокінетики у новонароджених і дітей раннього віку вказують на те, що глюкуронування зидовудину знижується з подальшим підвищенням біодоступності, зниження кліренсу і більш тривалий період напіввиведення у дітей раннього віку менших 14 днів, але після цього фармакокінетика стає аналогічною, як представлена у дорослих.

## **5.3 Доклінічні дані з безпеки**

Прийом зидовудину в дослідженнях токсичності на тваринах у високих дозах не був пов'язаний з будь-якою великою токсичністю органів.

Результати багаторічних досліджень канцерогенності у щурів і мишей не показали канцерогенного потенціалу, що має значення для людини.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ**

### **6.1 Допоміжні речовини**

Кислота лимонна безводна

Гліцерин

Вода очищена

Натрію бензоат

Ароматизатор полуничний

Цукроза



## 6.2 Основні випадки несумісності

Не відомо.

## 6.3 Термін придатності

18 місяців.

## 6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Не зберігати вище 25 °С

## 6.5 Тип та вміст первинної упаковки

250 мл флакон з поліетилену високої щільності (HDPE), з пластиковою кришкою з функцією захисту від дітей (або з індукційно закупореною вкладкою (FSE), або вкладкою зі спіненого поліетилену), який містить 240 мл Зидовудину, розчин оральний, 50 мг/5 мл. Це супроводжується двома шприцями: 10 мл поліпропіленовим для перорального дозування і 1,5 мл для вимірювання дози.

## 6.6 Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Шприц для перорального дозування разом з канюлею надаються.

**Розчин містить 10 мг зидовудину на 1 мл.**

1. Ковпачок флакона повинен бути видалений і зберігатися у надійному місці.
2. Канюля вставляється у флакон таким чином, що його кришка поміщається в горло пляшки.
3. Пластиковий корпус каліброваного шприца видаляється і шприц вставляється в канюлю.
4. Шприц використовується для витягування необхідного об'єму суспензії (як це призначено лікарем або медичним працівником), забезпечуючи при цьому, щоб не з'являлись у шприці ніякі великі бульбашки.
5. Доза потім вводиться у рот дитини з кінчика канюлі проти щоки дитини, повільно натискаючи на поршень, даючи час проковтнути. Не тисніть занадто сильно та не впорскуйте в задню частину горла, щоб уникнути удушення.
6. Шприц і канюлю слід ретельно вимити чистою водою і дати висохнути. Він повинен бути повністю сухим перед повторним використанням.
7. Закрийте пляшку щільно кришкою.

## 7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Гетеро Лабз Лтд  
7-2-А2 Гетеро Корпорейт  
Індастріал Естейтс  
Санат Нагар  
Хайдерабад 500 018  
Андра Прадеш  
ІНДІЯ  
Тел. + 91 40 23704923  
Факс + 91 40 23704926  
Email: [contact@heterodrugs.com](mailto:contact@heterodrugs.com)

## 8. ВООЗ НОМЕР ПОСИЛАННЯ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ)

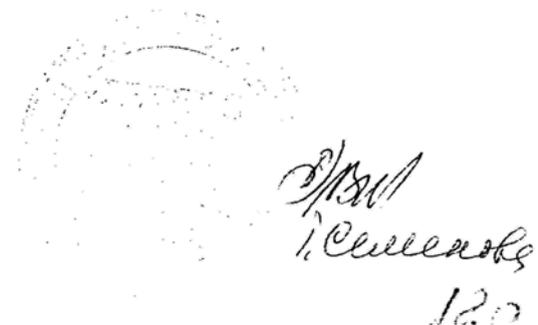
HA486

## 9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

3 Листопада 2011

## 10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТА

Жовтень 2012



## ЛИСТОК-ВКЛАДИШ З ІНФОРМАЦІЄЮ ДЛЯ ПАЦІЄНТА: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧА

### Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл

Прочитайте весь цей листок-вкладиш ретельно, перш ніж ваша дитина почне приймати ці ліки

- Зберігайте цей листок-вкладиш; можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас є які-небудь додаткові питання, зверніться до свого лікаря, медичного працівника або фармацевта.
- Ці ліки було прописано тільки для вашої дитини. Не передавайте їх іншим. Це може зашкодити їм, навіть якщо їх симптоми такі ж, як вашої дитини.
- Якщо який-небудь з побічних ефектів стає серйозним, або якщо ви помітили будь-які побічні ефекти, не перераховані в даному інформаційному листку, будь ласка, повідомте лікаря, медичного працівника або фармацевта.

У цьому листку-вкладиші:

1. Що таке Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, і для чого він використовується
2. Перш ніж ваша дитина прийматиме Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл
3. Як давати Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл
4. Можливі побічні реакції
5. Зберігання Зидовудину, розчину орального, 50 мг/5 мл
6. Додаткова інформація

#### 1. **ЩО ТАКЕ ЗИДОВУДИН, РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ, 50 мг/5 мл, І ДЛЯ ЧОГО ВІН ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ**

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, який містить зидовудин в якості активного інгредієнта, належить до групи антивірусних препаратів під назвою *нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази* (НІЗТ). Вони використовуються для лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, використовується:

- в антиретровірусної комбінованої терапії для лікування ВІЛ-інфекції у дітей
  - у новонароджених і дітей раннього віку, для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.
- При лікуванні зидовудин зменшує кількість вірусу в організмі дитини і утримує його на низькому рівні. Він також збільшує кількість *CD4 клітин*. CD4-клітини є різновид білих кров'яних клітин, які відіграють важливу роль, щоб допомогти боротися з інфекцією. Лікар або медичний працівник будуть контролювати ефективність лікування Вашої дитини.

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, може поліпшити стан вашої дитини, але це не засіб від ВІЛ-інфекції. ВІЛ-інфекція являє собою захворювання, яке передається через контакт з кров'ю (наприклад, спільне використання ін'єкційних голочок) або при статевому контакті з інфікованою людиною.

При лікуванні Зидовудином, розчином оральним, 50 мг/5 мл, не було показано виключення ризику передачі ВІЛ-інфекції іншим особам статевим шляхом або шляхом передачі крові. Таким чином, ви повинні продовжувати приймати відповідні запобіжні заходи, щоб не передати вірус іншим людям.

#### 2. **ПЕРШ НІЖ ВИ ДАСТЕ ВАШІЙ ДИТИНІ ЗИДОВУДИН, РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ, 50 мг/5 мл**

Не використовуйте Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, якщо ваша дитина:

- є алергічною (*гіперчутливою*) до зидовудину або до будь-якого іншого інгредієнта (див. розділ 6, Що Зидовудин, розчин оральний 50 мг/50 мл містить;
- має дуже низьку кількість червоних кров'яних тілець (важка *анемія*) або дуже низький вміст білих кров'яних тілець (*нейтропенія*).

Не використовуйте Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, якщо новонароджена дитина має певні проблеми з печінкою:

- деякі випадки підвищеної кількості білірубіну в крові (*гіпербілірубінемія*), умова, яка може зробити шкіру дитини жовтою на вигляд;
- надмірна кількість певних ферментів печінки в крові.

*Handwritten signature and text:*  
1. Селенко

## **Дотримуйтесь особливої обережності із Зидовудином, розчином оральним, 50 мг/5 мл**

Перед використанням цих ліків, ви повинні були сказати лікареві або медичному працівнику, якщо ваша дитина страждає від захворювання печінки (наприклад гепатит) або тяжкої ниркової хвороби.

### *Розлади з боку крові*

Анемія (низька кількість червоних кров'яних клітин) і нейтропенія / лейкопенія (низька кількість лейкоцитів) може відбутися протягом 4–6 тижнів після початку лікування Зидовудином, розчином оральним, 50 мг/5 мл. У важкому випадку лікар або медичний працівник можуть припинити лікування Зидовудином, розчином оральним, 50 мг/5 мл. Це відбувається частіше у пацієнтів з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції та з більш високими дозами зидовудину. Регулярні аналізи крові будуть організовані, щоб перевірити, чи є проблема. Ця побічна реакція є нечастою у пацієнтів з ранньою стадією захворювання, і аналізи крові можуть проводитися рідше.

### *Лактоацидоз*

Клас ліків, до якого належить Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, (НІЗТ), може викликати стан, який називається лактоацидоз, разом зі збільшенням печінки. Лактоацидоз, якщо це відбувається, як правило, розвивається після декількох місяців лікування. Лактоацидоз — це накопичення молочної кислоти в організмі, що може викликати зневоднення і кому. Глибоке, швидке дихання, сонливість, неспецифічні симптоми, такі як нудота, блювання і болі в животі, можуть вказувати на розвиток молочнокислого ацидозу. Крім того, лактоацидоз може привести до рідкісних випадків печінкової недостатності, ниркової недостатності або смертельного гепатиту. Ця рідкісна, але серйозна побічна реакція частіше зустрічається у жінок, особливо якщо дуже надмірна вага. Якщо у дитини є захворювання печінки, він або вона можуть бути також більш схильними до ризику отримання цього стану. Під час прийому Зидовудину, розчину орального, 50 мг/5 мл, лікар або медичний працівник буде уважно стежити за вашою дитиною стосовно будь-яких ознак, що у нього або неї може розвиватися лактоацидоз.

### *Захворювання печінки*

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які лікуються антиретровірусними препаратами, мають підвищений ризик важких і потенційно фатальних побічних ефектів з боку печінки, і можуть знадобитися аналізи крові для контролю функції печінки.

У пацієнтів з хронічним гепатитом В лікування не повинно бути зупинено без вказівок лікаря або медичного працівника, оскільки він або вона можуть мати рецидив гепатиту. Цей рецидив може бути більш серйозним, якщо пацієнт має серйозне захворювання печінки.

### *Реактивація імунної системи*

Люди з тяжкою ВІЛ-інфекцією (СНІД) мають слабку імунну систему і більш здатні підхопити серйозні інфекції (*опортуністичні інфекції*). На початку лікування антивірусними препаратами проти ВІЛ старі, приховані інфекції спалахують, викликаючи ознаки і симптоми запалення. Запалення може означати повернення здатності організму боротися з інфекцією і називається *синдром імунного відновлення*. Якщо ви помітили будь-які симптоми інфекції у вашої дитини, будь ласка, повідомте про це лікаря або медичного працівника негайно.

### *Розподіл жиру*

Втрата жирових відкладень на тілі може виникнути у пацієнтів, які отримують зидовудин. Зверніться до лікаря або медичного працівника, якщо ви помітили зміни у жирових відкладеннях на тілі вашої дитини.

### *Проблеми з кістками*

У деяких пацієнтів під час комбінованої антиретровірусної терапії може розвинути захворювання кісток, яке називається остеонекроз (смерть кісткової тканини). Ризик розвитку цього захворювання може бути вище, якщо імунна система сильно ослаблена, або при регулярному вживанні алкоголю. До сих пір це захворювання було зареєстровано в основному у дорослих. Проте, якщо ваша дитина страждає від нерухомості суглобів, болю (особливо стегна, коліна і плеча) і труднощі в русі, інформуйте лікаря або медичного працівника.

*Handwritten signature and date: 22/11/22*

### Інше

Ваша дитина повинна буде приймати Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, кожен день. Ці ліки допомагають контролювати стан вашої дитини, але це не засіб від ВІЛ-інфекції. У вашої дитини можуть продовжувати розвиватись інші інфекції (*опортуністичні інфекції*) та інші захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією. Ви повинні бути в постійному контакті з лікарем вашої дитини або медичним працівником. Не припиняйте давати ліки вашій дитині без попередньої розмови з лікарем або медичним працівником.

### Прийом інших ліків

Розкажіть лікарю, медичному працівнику або фармацевту, якщо ваша дитина приймає або нещодавно приймали будь-які інші ліки, включаючи рослинні лікарські засоби і ліки без рецепта. Вони можуть вплинути на дію зидовудину, або зидовудин може вплинути на їх дію.

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, не слід приймати ні зі ставудином, ні з рибавірином.

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, може також взаємодіяти з вальпроевою кислотою, флуконазолом, метадоном і пробенецидом, погіршуючи побічні ефекти; їх використання повинно бути ретельно продумано.

Прийом Зидовудину, розчину орального, 50 мг/5 мл, в той же час, як і інших ліків, які є потенційно токсичними для нирок або кісткового мозку може збільшити ризик розвитку побічних реакцій на Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл. Такі лікарські засоби включають в себе, наприклад, пентамідин, дапсон, піриметамін, сульфаметоксазол + триметоприм, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловір, валганцикловір, інтерферон, вінкрисдин, вінбластин і доксорубіцин. Якщо ваша дитина потребує будь-якого з цих препаратів із Зидовудином, розчином оральним, 50 мг/5 мл, лікарю може знадобитися більш уважно стежити за його або її функціями крові і параметрами нирок і, при необхідності, дозу одного або декількох препаратів може бути знижено.

### Прийом Зидовудину, розчину орального, 50 мг/5 мл, з їжею і напоями

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, можна приймати з їжею або без.

### Вагітність

Якщо жінка стає вагітною, або планує завагітніти, вона повинна звернутися до лікаря або медичного працівника, щоб обговорити можливі несприятливі ефекти, переваги і ризики антиретровірусної терапії для вагітної жінки і її дитини.

### Годування груддю

Зидовудин, активний інгредієнт цих ліків, виявляється в грудному молоці.

Жінка з ВІЛ, яка хоче годувати грудьми свою дитину, повинна обговорити ризики і вигоди з своїм лікарем або медичним працівником.

### Керування транспортними засобами і використання автоматизованих систем

Жодних досліджень про вплив зидовудину на здатність керувати транспортними засобами і використовувати автоматизовані системи не проводилось. Проте, слід брати до уваги стан здоров'я людини і можливі побічні ефекти зидовудину, перш ніж розглядати водіння або використання автоматизованих систем.

## 3. ЯК ПРИЙМАТИ ЗИДОВУДИН, РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ, 50 мг/5 мл

Для перорального застосування.

Терапія повинна бути приписана лікарем або медичним працівником, який має досвід лікування ВІЛ-1 інфекції.

Рекомендоване дозування в залежності від маси тіла для дітей старше 6 тижнів	
Діапазон маси (кг)	Доза
3 – 5.9 кг	6 мл двічі на день
6 – 9.9 кг	9 мл двічі на день
10 – 13.9 кг	12 мл двічі на день

### Доза для профілактики трансмісії ВІЛ від матері до дитини (МДТ)\*

Починати протягом 12 годин після народження і продовжувати до 6-тижневого віку, в залежності від національних рекомендацій.

Рекомендоване дозування в залежності від маси тіла для дітей від народження до 6-тижневого віку *	
Маса тіла при народженні 2000-2499 г	1 мл (10 мг) двічі на день
Маса тіла при народженні понад 2500 г	1.5 мл (15 мг) двічі на день

\* Новонароджені з малою масою тіла повинні отримувати мг/кг дозування.  
ВООЗ пропонує 4 мг/кг кожні 12 годин.

Через невеликі об'єми необхідного розчину орального, слід дотримуватися обережності при розрахунку неонатальних доз.

Завжди давайте вашій дитині Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, точно так, як лікар або медичний працівник прописав вам. Ви повинні перевірити з лікарем, медичним працівником або фармацевтом, якщо ви не впевнені.

Для дітей з масою тіла 14 кг або більше, підлітків і дорослих доступні інші лікарські засоби з більшою кількістю зидовудину. Будь ласка, дивіться листки-вкладиші з інформацією для пацієнта цих продуктів.

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, можна приймати з їжею або без.

#### Інструкція для застосування

Шприц для перорального дозування разом з канюлею надаються.

Розчин містить 10 мг зидовудину на 1 мл.

1. Кришку пляшки потрібно зняти і зберігати у надійному місці.
2. Канюлю вставити у пляшку, таким чином, щоб її кришка помістилась у горло пляшки.
3. Пластиковий корпус каліброваного шприца видаляється і шприц вставляється у канюлю.
4. Шприц використовується для витягування необхідного об'єму суспензії (як прописано лікарем), забезпечуючи при цьому, щоб ніякі великі бульбашки не з'являлись у шприці.
5. Дозу потім вводять до рота дитини з кінчика канюлі проти щоки дитини, повільно натискаючи на поршень, даючи час проковтнути. Не тисніть занадто сильно або не впорскуйте в задню частину горла, щоб уникнути задусення.
6. Шприц і канюлю слід ретельно вимити чистою водою і дати висохнути. Вони повинні бути повністю сухими перед повторним використанням.
7. Щільно закрийте пляшку кришкою.

#### Якщо прийняли більше Зидовудину, розчину орального, 50 мг/5 мл, ніж потрібно

Якщо ваша дитина прийняла занадто багато Зидовудину, розчину орального, 50 мг/5 мл, або якщо хтось випадково проковтнув це, немає безпосередньої загрози. Проте, вам слід звернутися до лікаря, медичного працівника або до найближчого відділення невідкладної допомоги лікарні для подальших консультацій.

#### Якщо забули прийняти Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл

Якщо ваша дитина випадково пропустила дозу і ви помітили протягом 6 годин після пропущеної дози, дають пропущену дозу якомога швидше. Дайте наступну дозу, як правильно заплановано. Якщо ви помітили пізніше, ніж через 6 годин після пропущеної дози, потім тільки дають нормальну дозу, коли очікується наступна доза. Не давайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену індивідуальну дозу.

Якщо у вас є які-небудь додаткові питання щодо використання даного продукту, зверніться до лікаря, медичного працівника або фармацевта.

#### 4. МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Як і всі лікарські засоби, Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, може викликати побічні ефекти, хоча і не у всіх. При лікуванні ВІЛ-інфекції не завжди можливо диференціювати небажані ефекти, викликані Зидовудином, розчином оральним, 50 мг/5 мл, або ті, які викликані будь-якими іншими ліками, які ваша дитина може приймати в той же час, або ВІЛ-захворюванням. З цієї причини важливо, щоб ви повідомили лікаря або медичного працівника про будь-які зміни у здоров'ї вашої дитини.

Найбільш серйозні побічні реакції включають анемію (низьку кількість червоних кров'яних клітин), а також низький вміст білих кров'яних тілець. Вони частіше зустрічаються у пацієнтів з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції.

Анемія не була серйозною під час використання Зидовудину, розчину орального, 50 мг/5 мл для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

Крім того, зидовудин може привести до втрати жиру в організмі, особливо в руках, ногах і обличчі.

*Дуже часто* повідомленими (більше, ніж 1 з кожних 10 пацієнтів) побічними ефектами є головний біль і нудота.

*Часто* повідомленими (більше, ніж 1 з кожних 100 пацієнтів) побічними ефектами є запаморочення, блювота, пронос, болі в животі, болі в м'язах, зниження червоних кров'яних клітин (анемія), зниження білих кров'яних клітин (лейкопенія, нейтропенія) і тимчасове збільшення печінкових ферментів і білірубіну в крові.

Наступні побічні ефекти є *нечастими* (між 1 на 1000 і 1 на 100 пацієнтів): метеоризм, відчуття задишки, шкірний висип, загальний біль, слабкість, лихоманка, зниження тромбоцитів крові (тромбоцитопенія) або всіх клітин крові (панцитопенія) і розлади м'язової тканини (міопатія).

*Рідко* повідомлялось (від 1 на 10 000 до 1 на 1000 пацієнтів) про тривоги, депресії, безсоння, неможливість зосередитися, почуття сонливості, поколювання шкіри, («шпильки і голки»), кашель, втрату апетиту, порушення смаку, розлад шлунка, запалення підшлункової залози (панкреатит), біль у грудях, хворобу серцевого м'яза, судоми (конвульсії), пігментацію нігтів і шкіри, зміну кольору на внутрішній частині рота, кропив'янка, озноб, пітливість, збільшення грудей у чоловіків, накопичення жиру в печінці, нездатність виробляти нові червоні клітини крові (анемію еритроцитів) і збільшення частоти сечовипускання.

Крім того, *рідко* повідомлялося про випадки стану, який називається лактоацидоз (накопичення молочної кислоти в організмі, що може привести до обезводнення і коми) у пацієнтів, які приймають зидовудин. Глибоке, швидке дихання, сонливість, неспецифічні симптоми, такі як нудота, блювання і болі в животі, можуть вказувати на розвиток молочнокислого ацидозу.

*Дуже рідко* повідомлялось (менше 1 на 10 000 пацієнтів) про порушення виробництва всіх видів клітин крові (апластична анемія).

*Наступні побічні ефекти виникають з частотою, яка невідома:*

Зидовудин та інші антиретровірусні препарати можуть викликати зміни в формі тіла через зміни в розподілі жиру. Вони можуть включати в себе втрату жиру з ніг, рук і обличчя, збільшення жиру в області черева (живота) і навколо внутрішніх органів, збільшення грудей і жирових грудочок на задній частині шиї («герб буйвола»). Причина та довгострокові наслідки для здоров'я цих умов не відомі в цей час.

Комбінована антиретровірусна терапія може також викликати гіперліпідемію (збільшення жирів в крові), підвищення рівня цукру в крові і резистентність до інсуліну.

Крім того, остеонекроз (смерть кісткової тканини) і синдром відновлення імунітету було зареєстровано у пацієнтів, що приймають комбіновану антиретровірусну терапію (див. розділ 2). Якщо який-небудь з побічних ефектів стає серйозним, або якщо ви помітили будь-які побічні ефекти, не перераховані в даному інформаційному листку, будь ласка, повідомте лікаря, медичного працівника або фармацевта якомога швидше.

#### 5. ЗБЕРІГАННЯ ЗИДОВУДИНУ, РОЗЧИНУ ОРАЛЬНОГО, 50 МГ/5 МЛ

Зберігати поза зоною уваги і досяжності дітей.

Не зберігати вище 25 °С. Зберігати в оригінальному контейнері.

Не використовуйте Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, після закінчення терміну придатності (Прид.), зазначеного на етикетці. Термін придатності відноситься до останнього дня того місяця.

Не використовуйте Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, якщо ви помітили, що ліки змінили колір.

Не викидайте будь-які ліки через стічні води або побутові відходи. Запитайте Вашого фармацевта, як викинути ліки, які Ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

## 6. ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ

### Що містить Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл

Активним інгредієнтом Зидовудину, розчину орального, 50 мг/5 мл, є зидовудин.

Іншими інгредієнтами є кислота лимонна безводна, гліцерин, вода очищена, натрію бензоат, ароматизатор полуничний і цукроза.

### Який має вигляд Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл, і вміст упаковки

Зидовудин, розчин оральний, 50 мг/5 мл – це прозорий, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин з полуничним запахом, який містить 50 мг активного інгредієнту зидовудину в кожних 5 мл. Він поставляється у 250-мл флаконі з поліетилену високої щільності (який містить 240 мл розчину) і супроводжується 10-мл поліпропіленовим каліброваним шприцом для орального дозування, а також 1,5 мл дозуючим шприцом.

#### Постачальник

Гетеро Лабз Лімітед  
7-2-А2, Гетеро Корпорейт  
Індастріал Естеїтс  
Санат Нагар  
Хайдерабад 500 018  
Андра Прадеш  
Індія  
Тел: + 91 40 23704923  
Факс: + 91 40 23704926  
e-mail: [contact@heterodrugs.com](mailto:contact@heterodrugs.com)

#### Виробник

Гетеро Лабз Лімітед  
Юніт – III  
# 22 – 110 ІДА  
Джидіметла  
Хайдерабад 500 055  
Андра Прадеш  
Індія  
Тел: + 91 40 23096171/72/73/74  
Факс: + 91 40 23095105  
e-mail: [contact@heterodrugs.com](mailto:contact@heterodrugs.com)

Для отримання будь-якої інформації про цей лікарський засіб, будь ласка, зверніться до місцевого представника постачальника.

Латинська Америка Ім'я: Мс. Тсвана Гаджадхар Адреса: Вернон Технолоджис Лімітед 7 Рамлоган Драйв Дамарі Хіл, Сангре Гранде. Тринідад і Тобаго. Тел: 868 691 0173 Факс: 868 668 7741. Email: <a href="mailto:tswana.gajadhar@vtl-">tswana.gajadhar@vtl-</a>	Південна Африка Ім'я: Кевін Мудалей, Голова Південно-Африканської діяльності, Адреса: Джин Парк Чамберс, 252 Джин Авеню, Центуріон, Білдінг 6, Юніт 19. Тел: +27 (0) 12 644 21 20 Факс: +27 (0) 12 644 1564 Email: <a href="mailto:kevin@heterodrugs.com">kevin@heterodrugs.com</a>
--	--

