

## ЛИСТОК-ВКЛАДИШ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧА

### Зидовудин

Розчин оральний по 50 мг/5 мл

**Перш ніж почати застосування цього препарату, уважно прочитайте весь листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для вас інформацію.**

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам знадобиться прочитати його знову.
- Якщо у вас виникли додаткові питання, зверніться до спеціаліста, що надає медичні послуги.
- Цей препарат призначено тільки вам. Не передавайте його іншим. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо їхні симптоми такі ж, як і ваші.
- Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до свого спеціаліста, що надає медичні послуги. Це стосується будь-яких можливих побічних реакцій, не перелічених у цьому листку-вкладиші. Див. розділ 4.

### Інформація у цьому листку-вкладиші

1. Що представляє собою препарат Зидовудин і для чого він застосовується.
2. Що потрібно знати перед застосуванням препарату Зидовудин вашій дитині.
3. Як застосовується препарат Зидовудин.
4. Можливі побічні реакції.
5. Як зберігати препарат Зидовудин.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

### 1. ЩО ПРЕДСТАВЛЯЄ СОБОЮ ПРЕПАРАТ ЗИДОВУДИН І ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ.

Лікарський засіб Зидовудин, що містить зидовудин в якості діючої речовини, належить до групи антивірусних препаратів, які називаються нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ). Вони застосовуються для лікування інфекції, викликаной вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Зидовудин застосовується:

- в антиретровірусній комбінованій терапії для лікування дітей, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).
- у новонароджених і немовлят, для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

При лікуванні зидовудин зменшує кількість вірусу в організмі вашої дитини та утримує його на низькому рівні. Він також збільшує кількість клітин CD4. Клітини CD4 є одним із типів лейкоцитів, що важливі для боротьби з інфекцією. Ваш лікар буде контролювати ефективність лікування Вашої дитини.

Під час прийому цього препарату ви все ще можете передати ВІЛ, хоча ефективна антиретровірусна терапія знижує ризик. Обговоріть зі своїм медичним працівником попереджувальні заходи, необхідні для запобігання зараженню інших людей. Цей препарат не вилікує повністю від ВІЛ-інфекції. Під час прийому Зидовудину у вас все ще можуть розвинутиися інфекції або інші захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією.

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



## 2. ЩО ПОТРІБНО ЗНАТИ ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ ЗИДОВУДИН ВАШОЇ ДИТИНИ.

**Не слід застосовувати Зидовудин якщо у Вашої дитини спостерігається:**

- Алергія (підвищена чутливість) до зидовудину, або до будь-якого іншого компоненту лікарського засобу Зидовудин;
- Дуже низька кількість еритроцитів (важка анемія) або дуже низька кількість лейкоцитів (нейтропенія).

**Не слід застосовувати Зидовудин якщо у новонародженої дитини є певні проблеми з печінкою:**

- у випадках, коли підвищена кількість білірубіну в крові (гіпербілірубінемія), через що шкіра дитини може виглядати жовтою;
- надмірна кількість певних печінкових ферментів у крові.

**Дотримуйтесь особливої обережності зі препаратом Зидовудин:**

Перед застосуванням лікарського засобу, ви повинні повідомити лікаря, якщо Ваша дитина страждає від:

- захворювань печінки (наприклад, гепатит) або важкого захворювання нирок,
- цукрового діабету і застосовує інсулін.

Важливо, щоб медичний працівник знав про всі симптоми вашої дитини, навіть якщо ви вважаєте, що вони не пов'язані з ВІЛ-інфекцією.

### *Захворювання крові*

Анемія (низька кількість еритроцитів) та нейтропенія/лейкопенія (низька кількість лейкоцитів) можуть виникнути протягом 4-6 тижнів після початку лікування зидовудином. У важких випадках постачальник медичних послуг може припинити лікування лікарським засобом. Це відбувається частіше у пацієнтів з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції та при більш високих дозах зидовудину. Регулярні аналізи крові будуть організовані, щоб перевірити, чи є проблема. Ця побічна реакція є нечастою у пацієнтів із ранньою ВІЛ-інфекцією, і аналізи крові можуть проводитися рідше.

### *Лактоацидоз*

Клас ліків, до якого належить Зидовудин (НІЗТ), може викликати стан, що називається лактоацидозом, разом із збільшенням печінки. Лактоацидоз, якщо він виникає, зазвичай розвивається після декількох місяців лікування. Лактоацидоз - це накопичення молочної кислоти в організмі, що може спричинити зневоднення і кому. Глибоке, прискорене дихання, сонливість та неспецифічні симптоми, такі як нудота, блювання та біль у животі, можуть свідчити про розвиток лактоацидозу. Лактоацидоз може призвести до рідкісних випадків печінкової недостатності, ниркової недостатності або гепатиту з летальним результатом. Ця рідкісна, але серйозна побічна реакція частіше виникає у жінок, особливо з надмірною вагою. Якщо у вашої дитини захворювання печінки, він або вона також можуть бути більш схильними до цього захворювання. Приймаючи Зидовудин, постачальник медичних послуг буде уважно стежити за вашою дитиною на предмет будь-яких ознак того, що в нього або неї може розвинути лактоацидоз.

### *Захворювання печінки*

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які отримують антиретровірусні препарати, мають підвищений ризик важких і потенційно летальних побічних ефектів з боку печінки, тому їм може знадобитися аналізи крові для моніторингу функції печінки.

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



У пацієнтів з хронічним гепатитом В лікування не слід припиняти без вказівок лікаря, оскільки у нього чи неї може виникнути рецидив гепатиту. Цей рецидив може бути більш серйозним, якщо пацієнт має важке захворювання печінки.

Крім того, пацієнти, які отримують зидовудин з рибавірином у поєднанні з альфа-інтерферонами, можуть мати підвищений ризик розвитку анемії (низька кількість еритроцитів). Тому одночасне застосування зидовудину та рибавірину в комбінації з альфа-інтерферонами не рекомендується.

#### *Реактивація імунної системи*

У деяких пацієнтів із пізньою стадією ВІЛ-інфекції (СНІД) та СНІД-асоційованою (опортуністичною) інфекцією в анамнезі, ознаки та симптоми запалення від таких попередніх інфекцій можуть виникати незабаром після початку лікування проти ВІЛ. Вважається, що ці симптоми пов'язані з покращенням імунної відповіді організму, що дозволяє організму боротися з інфекціями, які могли бути присутніми без явних симптомів. Крім того, аутоімунні розлади (імунна система атакує здорові тканини організму) також можуть виникнути після початку прийому препаратів для лікування ВІЛ-інфекції. Вони можуть виникати через багато місяців після початку лікування. Якщо ви помітили будь-які симптоми інфекції або інші симптоми у вашої дитини, такі як м'язова слабкість, слабкість, що починається в руках і ногах і просувається вгору до тулуба, серцебиття, тремор або гіперактивність, будь ласка, негайно повідомте медичного працівника для пошуку необхідного лікування.

#### *Розподіл жиру*

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

#### *Проблеми з кістками*

У деяких пацієнтів, які приймають комбіновану антиретровірусну терапію, може розвинутися захворювання кісток, яке називається остеонекроз (загибель кісткової тканини). Ризик розвитку цього захворювання може бути вищим, якщо імунна система сильно ослаблена, або при регулярному вживанні алкоголю. Поки що це захворювання зустрічається переважно у дорослих.

Проте, якщо ваша дитина страждає від скутості суглобів, ниття та болю (особливо в стегнах, колінах і плечах) і труднощів в русі, повідомте про це лікаря.

#### *Інше*

Ваша дитина повинна буде приймати Зидовудин щодня. Цей препарат допомагає контролювати стан вашої дитини, але це не засіб від ВІЛ-інфекції. У вашої дитини можуть продовжувати розвиватися інші інфекції (опортуністична інфекція) та інші захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією. Ви повинні підтримувати регулярний контакт з лікарем вашої дитини. Не припиняйте давати ліки вашій дитині, попередньо не поговоривши з медичним працівником.

#### **Прийом інших лікарських засобів**

Будь ласка, повідомте медичного працівника, якщо ваша дитина приймає або нещодавно приймала будь-які інші ліки, включаючи рослинні лікарські засоби і ліки, що відпускаються без рецепта. Вони можуть впливати на дію зидовудину, або зидовудин може впливати на їх дію.

Зидовудин не слід приймати разом зі ставудином або рибавірином.

Не приймайте Зидовудин з рифампіцином (антибіотиком).

Зидовудин також може взаємодіяти з вальпроєвою кислотою, флуконазолом, метадоном і пробенецидом, посилюючи побічні ефекти; тому ці ліки слід застосовувати з обережністю.

Голова Представництва

«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»

Паш Вільямс Еллен



Прийом препарату Зидовудин одночасно з іншими лікарськими засобами, що є потенційно токсичними для нирок або кісткового мозку, може збільшити ризик розвитку побічних реакцій на Зидовудин. До таких ліків належать, наприклад, пентамідин, дапсон, піриметамін, сульфаметоксазол + триметоприм, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловір, валганцикловір, інтерферон, вінкрестин, вінбластин і доксорубіцин. Якщо вашій дитині потрібен прийом будь-який із цих препаратів одночасно зі лікарським засобом Зидовудин, то лікарю може знадобитися більш ретельний моніторинг функції нирок і параметрів крові та, при необхідності, дозування одного або кількох препаратів може бути знижено.

**Прийому лікарського засобу Зидовудин з їжею та напоями**

Зидовудин можна приймати з їжею або без їжі.

**Вагітність**

Якщо жінка завагітніла або планує завагітніти, необхідно звернутися до лікаря, щоб обговорити можливі несприятливі ефекти, переваги та ризики антиретровірусної терапії для вагітної жінки та її дитини.

**Годування груддю**

Зидовудин, активний інгредієнт цього лікарського засобу, виділяється у грудне молоко. Жінка з ВІЛ, яка хоче годувати дитину грудьми, повинна обговорити ризики та переваги зі своїм лікарем.

**Керування автотранспортом або іншими механізмами**

Досліджень щодо впливу зидовудину на здатність керувати транспортними засобами і працювати з механізмами не проводилося.

Однак, слід враховувати стан здоров'я людини та можливі побічні ефекти зидовудину, перш ніж приймати рішення про керування транспортними засобами або механізмами.

**Важлива інформація про деякі компоненти лікарського засобу Зидовудин**

Лікарський засіб містить сахарозу. Якщо ваш лікар сказав вам, що у вас є непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з ним, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Цей препарат також містить 2 мг бензоату натрію в кожному мл. Бензоат натрію може посилити жовтяницю (пожовтіння шкіри та очей) у новонароджених дітей (віком до 4 тижнів).

**3. ЯК ПРИЙМАТИ ЗИДОВУДИН**

Вашій дитині завжди слід давати Зидовудин точно відповідно до вказівок медичного працівника.

Вам слід проконсультуватися з лікарем, якщо ви не впевнені.

Діти віком від 6 тижнів і масою тіла від 3 кг до 14 кг

Кількість розчину орального, за масою тіла дитини, яку слід приймати двічі на день (приблизно з інтервалом 12 годин) наведено в таблиці нижче:

Маса тіла	Кількість розчину орального, у мл	
	Зранку	Ввечері
3-5,9 кг	6 мл	6 мл
6-9,9 кг	9 мл	9 мл
10-13,9 кг	12 мл	12 мл



Діти від народження до 6 тижнів\* і масою тіла від 2 кг до 2,5 кг

Кількість розчину орального, за масою тіла дитини, яку слід приймати двічі на день (приблизно з інтервалом 12 годин) наведено в таблиці нижче:

Маса тіла	Кількість розчину орального, у мл	
	Зранку	Ввечері
2-2,5 кг	1 мл	1 мл
> 2,5 кг	1,5 мл	1,5 мл

\*Немовлята з низькою масою тіла при народженні повинні отримувати дозування у мг/кг.

Для дітей з масою тіла 14 кг і більше, підлітків і дорослих доступні інші препарати з більшою кількістю зидовудину. Перегляньте листок-вкладиш для пацієнтів з інформацією про ці продукти.

Вашій дитині можна приймати Зидовудин з їжею або між прийомами їжі.

Використовуйте шприц для перорального дозування, що постачається разом з упаковкою, щоб точно відміряти дозу вашій дитині:

1. **Зніміть кришку пляшки** і зберігайте у надійному місці.
2. Міцно тримайте пляшку. **Вставте пластиковий адаптер у шийку пляшки.**
3. Міцно вставте шприц у адаптер.
4. Переверніть пляшку догори дном.
5. **Витягніть поршень шприца**, поки шприц не набере дозу, призначену медичним працівником.
6. Переверніть пляшку правильною стороною. **Зніміть шприц з адаптера.**
7. **Вставте шприц у рот вашої дитини**, приклавши кінчик шприца до внутрішньої сторони щоки. Повільно натисніть на поршень, даючи час проковтнути. **Не натискайте** надто сильно та не впорскуйте рідину в горло дитини, інакше дитина може задихнутися.
8. **Вийміть шприц з пляшки і ретельно промийте** його в чистій воді. Дайте йому повністю висохнути, перш ніж використовувати його знову.
9. **Щільно закрийте пляшку кришкою**, залишивши адаптер на місці.

#### **Якщо прийняли більше препарату Зидовудин, ніж слід**

Якщо ваша дитина випадково прийняла занадто багато ліків, ви повинні негайно повідомити про це медичного працівника вашої дитини або звернутися до найближчого відділення невідкладної допомоги для отримання подальшої консультації. Вашій дитині може знадобитися медична допомога. Не забудьте взяти ліки з собою та показати вашу дитину лікарю.

Якщо у вас закінчився розчин, візьміть із собою порожню упаковку.

#### **Якщо ви забули прийняти дозу препарату Зидовудин**

Важливо не пропускати дози препарату Зидовудин. Якщо ви забули дати дитині дозу ліків і помітили це протягом 6 годин, дайте пропущену дозу якомога швидше. Наступну звичайну дозу приймайте за розкладом. Якщо ви помітили це пізніше, дайте звичайну дозу дитині, коли настане наступний прийом. Не варто також приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену.

#### **Якщо припинити прийом препарату Зидовудин**

Ваша дитина потребує постійного прийому лікарського засобу, оскільки ці ліки підтримують, а не виліковують стан вашої дитини. Ви не повинні припиняти лікування, якщо лікар не скаже вам про це.

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



Якщо у Вас існують будь-які інші запитання стосовно лікарського засобу, зверніться до свого лікаря.

#### 4. МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Як і всі лікарські засоби, Зидовудин може викликати побічні ефекти, проте не у всіх пацієнтів. При лікуванні ВІЛ-інфекції не завжди можна відрізнити побічні ефекти, викликані препаратом Зидовудин від тих, що викликані іншими лікарськими засобами, якщо ваша дитина приймає їх одночасно. Тому важливо повідомляти лікаря про будь-які зміни у здоров'ї вашої дитини.

Найбільш серйозні побічні реакції включають анемію (низьку кількість еритроцитів), низьку кількість лейкоцитів і лактоацидоз (накопичення молочної кислоти в організмі, що може спричинити зневоднення та кому). Ці побічні частіше зустрічаються у пацієнтів із прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

Анемія не була серйозною під час використання препарату Зидовудин для профілактики передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини.

Зидовудин може спричинити втрату жиру в організмі, особливо на руках, ногах та обличчі.

#### Дуже часті побічні реакції (більше, ніж у 1 з кожних 10 пацієнтів):

- головний біль
- погане самопочуття (нудота)

#### Часті побічні реакції (більше, ніж у 1 з кожних 100 пацієнтів):

- зниження кількості еритроцитів (анемія). Якщо кількість червоних кров'яних тілець зменшується, можуть виникнути симптоми втоми або задишки.
- зниження кількості лейкоцитів. Зменшення кількості лейкоцитів може спричинити схильність до інфекції.
- блювання, біль у животі, діарея
- запаморочення
- підвищення рівня печінкових ферментів і білірубину в крові, через що ваша шкіра може виглядати жовтою.
- біль у м'язах

#### Нечасті побічні реакції (від 1 на 1000 до 1 на 100 пацієнтів, які отримували лікування):

- низький рівень тромбоцитів. Якщо кількість тромбоцитів низька, ви можете помітити, що у дитини легше утворюються синці.
- зменшення кількості всіх видів клітин крові (панцитопенія).
- утруднене дихання
- метеоризм (здуття живота)
- шкірний висип
- лихоманка
- порушення м'язової тканини (міопатія), слабкість
- загальні болі

#### Рідкісні побічні реакції (від 1 з 10 000 до 1 з 1 000 пацієнтів, які отримували лікування):

- занепокоєння
- депресія
- безсоння
- неможливість зосередитися
- відчуття сонливості
- поколвання шкіри («шпильки і голки»)
- кашель
- втрата апетиту

Голова Представництва  
 «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
 Пан Віджай Бадекар



- порушення смаку
- порушення травлення
- запалення підшлункової залози (панкреатит)
- біль у грудях
- захворювання серцевого м'яза
- судом (конвульсії)
- пігментація нігтів і шкіри
- зміна кольору на внутрішній частині рота
- кропив'янка
- грипоподібні відчуття – озноб, пітливість
- пітливість
- збільшення грудей у пацієнтів чоловічої статі
- накопичення жиру в печінці
- нездатність виробляти нові еритроцити (чисто еритроцитарна анемія)
- підвищена частота сечовипускання
- лактоацидоз (накопичення молочної кислоти в організмі, що може спричинити зневоднення та кому).

Глибоке, прискорене дихання, сонливість і неспецифічні симптоми, такі як нудота, блювання та біль у шлунку, можуть свідчити про розвиток лактоацидозу.

#### **Дуже рідкісні побічні реакції (можуть вражати 1 з 10 000 пацієнтів)**

- порушення вироблення всіх видів клітин крові (апластична анемія).

#### **Частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними):**

Повідомлялося про зміни форми тіла внаслідок змін у розподілі жиру у пацієнтів, які отримували лікування препаратами групи НІЗТ. Вони можуть включати втрату жиру на ногах, руках і обличчі, збільшення жиру в області черева (живота) та навколо інших внутрішніх органів, збільшення грудей і жирових грудочок на задній частині шиї («горб буйвола»). Причина та довгострокові наслідки для здоров'я цих станів наразі невідомі.

Також повідомлялося про остеонекроз (загибель кісткової тканини) та синдром відновлення імунітету у пацієнтів, які приймали комбіновану антиретровірусну терапію (див. також розділ 2 «Дотримуйтесь особливої обережності зі препаратом Зидовудин»).

Якщо симптоми будь-яких побічних реакції посилюються, або ви помічаєте будь-які побічні реакції, не зазначені у цьому листку-вкладіші, будь-ласка, повідомте про це лікаря якнайшвидше.

#### **Повідомлення про побічні ефекти**

Зверніться до свого лікаря якщо у вашої дитини виникли будь-які побічні реакції. Також це стосується небажаних ефектів, що не зазначені у даному інформаційному листі. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо через національну систему звітності, якщо ви маєте таку можливість. Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти краще зрозуміти безпеку цього препарату.

### **5. ЯК ЗБЕРІГАТИ ПРЕПАРАТ ЗИДОВУДИН**

Зберігати у недоступному для дітей місці та поза полем їх зору. Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та флаконі після «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня зазначеного місяця.

Зберігати у щільно закритому флаконі при температурі не вище 30 °С. Не використовуйте ці ліки, якщо ви помітили, що змінюється стану описаних видимих ознак, яке відрізняється від опису нижче.

«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»

Пан Віджай Бадекар



Не слід утилізувати будь-які лікарські засоби до стічних вод чи твердих побутових відходів. Запитайте вашого лікаря, як слід утилізувати лікарські засоби, які більше не підлягають застосуванню. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

## 6. ВМІСТ УПАКОВКИ ТА ІНША ІНФОРМАЦІЯ

### Що містить препарат Зидовудин

Діюча речовина препарату - зидовудин.

Інші компоненти: натрію бензоат, кислота лимонна безводна, гліцерин, сахароза, ароматизатор полуниці, вода очищена.

### Як виглядає препарат Зидовудин та вміст упаковки

Прозора сиропоподібна рідина від безбарвного до блідо-жовтого кольору, що містить 50 мг діючої речовини зидовудину в 5 мл.

Непрозорий молочно-білий контейнер ємністю 250 мл з поліетилену високої щільності (HDPE) і гвинтова кришка 28 мм білого кольору з поліпропілену з індукційним запаковальним тампоном всередині.

100 мл HDPE непрозорий білий контейнер і 28 мм кришка білого кольору, що загвинчується, виготовлена з поліпропілену з індукційним герметизуючим тампоном всередині.

Розмір упаковки: 240 мл та 100 мл.

Дозувальні пристрої: шприц на 3 мл і шприц на 10 мл, які використовуються з адаптером для низьких і високих доз відповідно.

### Заявник та виробник

<i>Власник реєстраційного посвідчення</i>	<i>Виробник</i>
Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Анджері (Іст), Мумбай – 400059, Індія  Тел: +91-22-66762800 Факс: +91 -22-28216599 Контакт: Sandhya Jadhav Email: sjadhav@macleodspharma.com	Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія.  Тел: +91-01795 661400 Факс: +91-01795 661452 jayaramk@macleodspharma.com

Щоб отримати будь-яку інформацію про цей препарат, зверніться до місцевого представника заявника:

Даний листок-вкладки затверджено у Вересні 2020 року.

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



**КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Зидовудин

**2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД**

1 мл розчину містить 10 мг зидовудину.

1 мл розчину містить 2,00 мг натрію бензоату.

5 мл розчину містить 2,25 г сахарози.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1

**3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА**

Розчин оральний по 50 мг/5 мл

Прозора сиропоподібна рідина від безбарвного до блідо-жовтого кольору.

**4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ****4.1 Терапевтичні показання**

Зидовудин показаний в антиретровірусній комбінованій терапії для лікування дітей, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Зидовудин показаний для первинної профілактики ВІЛ-інфекції у новонароджених.

*Цей продукт призначений для дітей. Проте, інформація щодо безпеки надається стосовно проблем здоров'я дорослих, таких як захворювання печінки, вагітність та годування груддю, для забезпечення повного доступу до всієї необхідної інформації.***4.2 Дозування та спосіб застосування**

Пероральне застосування.

Зидовудин можна приймати незалежно від прийому їжі.

Терапію повинен призначати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-1 інфекції.

**Інструкція для застосування**

Розчин містить 10 мг зидовудину на 1 мл. Максимальна доза не повинна перевищувати 300 мг двічі на день.

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

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

**Доза для профілактики передачі захворювання від матері до дитини (ПМД)**

Почніть протягом 12 годин після народження і продовжуйте до 6-тижневого віку, залежно від національних рекомендацій.

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



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

\*Немовлята з малою масою тіла повинні отримувати дозування у мг/кг.

У зв'язку з тим, що необхідні невеликі об'єми перорального розчину, слід бути обережним при розрахунку доз для новонароджених.

#### Коригування дозування

##### Пацієнти з гематологічними побічними реакціями

Слід розглянути можливість заміни зидовудину у пацієнтів, у яких рівень гемоглобіну або кількість нейтрофілів знижується до клінічно значущого рівня. Необхідно виключити інші потенційні причини анемії або нейтропенії.

Слід розглянути можливість зменшення дози зидовудину або припинення лікування за відсутності альтернативних методів лікування (див. розділи 4.3 та 4.4).

##### Хвороба печінки

Немає необхідності коригувати дозу при легкому та помірному порушенні функції печінки, але це може знадобитися при тяжких порушеннях функції печінки.

##### Порушення функції нирок

Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) з гемодіалізом або без нього дозу слід зменшити. Для дорослих рекомендовано зниження дози зидовудину на 33-50%. Детальні інструкції щодо застосування препарату Зидовудин перед застосуванням див. у розділі 6.6.

### 4.3 Протипоказання

Зидовудин протипоказаний пацієнтам з клінічно значущою гіперчутливістю до зидовудину або до інших компонентів препарату.

Зидовудин протипоказаний пацієнтам з аномально низькою кількістю нейтрофілів (менше  $0,75 \times 10^6/\text{л}$ ) або низьким рівнем гемоглобіну (менше 7,5 г/дл або 4,7 ммоль/л).

Зидовудин протипоказаний новонародженим з гіпербілірубінемією, що потребує лікування, крім фототерапії, та новонародженим із рівнем трансаміназ, що перевищує норму більш ніж у 5 разів.

### 4.4 Особливі застереження та застереження при застосуванні

#### Передача ВІЛ

Хоча було доведено, що ефективне інгібування вірусу за допомогою антиретровірусної терапії суттєво знижує ризик передачі статевим шляхом, не можна виключити залишковий ризик. Запобіжні заходи для запобігання передачі слід вживати відповідно до національних рекомендацій.

#### Інші препарати

Слід уникати одночасного застосування рифампіцину або ставудину з зидовудином (див. розділ 4.5).

#### Гематологічні побічні реакції

У пацієнтів, які отримують зидовудин, можуть виникати анемія, нейтропенія та лейкопенія (зазвичай вторинні по відношенню до нейтропенії). Вони залежать від дози і зазвичай виникають через 4-6 тижнів терапії. Може знадобитися припинення прийому зидовудину, якщо під час терапії виникає тяжка анемія (< 9 г/дл (5,6 ммоль/л)) або міелосупресія (кількість нейтрофілів <  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

#### Захворювання печінки

Слід бути обережними при призначенні нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), включаючи зидовудин, пацієнтам із захворюваннями печінки.

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»

Пов. Вілльямс Едвардс



Пацієнти з уже існуючою дисфункцією печінки, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищену частоту порушень функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії, тому їх слід контролювати відповідно до стандартної практики. Якщо є ознаки погіршення захворювання печінки у таких пацієнтів, слід розглянути питання про переривання або припинення лікування.

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію, мають підвищений ризик тяжких і потенційно летальних побічних ефектів з боку печінки. У разі супутньої антивірусної терапії гепатиту В або С, будь ласка, також зверніться до відповідної інформації щодо цих лікарських засобів. Одночасне застосування рибавіріну з зидовудином не рекомендується через підвищений ризик анемії (див. розділ 4.5).

*Синдром імунної реактивації*

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом під час призначення комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові умовно-патогенні мікроорганізми та спричинити серйозні клінічні стани або загострення симптомів. Як правило, такі реакції спостерігаються протягом перших кількох тижнів або місяців після початку КАРТ. Відповідними прикладами є цитомегаловірусний ретиніт, генералізовані та/або вогнищеві мікобактеріальні інфекції та пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*. Слід оцінити будь-які запальні симптоми та при необхідності розпочати лікування. Також повідомлялося про аутоімунні розлади (такі як хвороба Грейвса) на тлі реактивації імунітету; однак зареєстрований час до появи більш варіабельний і може відбутися через багато місяців після початку лікування.

*Ліподистрофія*

Комбінована антиретровірусна терапія була пов'язана з перерозподілом жиру в організмі (ліподистрофією) у пацієнтів з ВІЛ. Вищий ризик втрати периферичного жиру пов'язаний із застосуванням ставудину або зидовудину, а також із літніми пацієнтами, більшою тривалістю АРТ і пов'язаними з цим метаболічними порушеннями. Клінічне обстеження повинно включати оцінку фізичних ознак перерозподілу жиру. Слід розглянути можливість вимірювання рівня ліпідів у сироватці крові та рівня глюкози в крові натщесерце, а також відповідне лікування порушень ліпідів (див. розділ 4.8). Порушення ліпідного обміну слід лікувати належним чином, включаючи заміну зидовудину альтернативним антиретровірусним препаратом, якщо це можливо (див. розділ 4.8).

*Лактоацидоз*

Лактоацидоз є рідкісним, але важким, потенційно небезпечним для життя ускладненням, пов'язаним із застосуванням нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ). Лактоацидоз може виникнути через кілька місяців після початку лікування. Пацієнти з гіперлактатемією можуть бути у безсимптомному стані, критично хворими або можуть мати неспецифічні симптоми, такі як задишка, втомлюваність, нудота, блювання, діарея та біль у животі. Фактори ризику лактоацидозу, пов'язаного з НІЗТ, включають жіночу стать та ожиріння. Пацієнти з підвищеним ризиком повинні перебувати під ретельним клінічним наглядом. Однак скринінг на гіперлактатемію у безсимптомних пацієнтів, які приймають НІЗТ, не рекомендується. Симптоматичні пацієнти зазвичай мають рівень лактату > 5 ммоль/л і потребують припинення всіх НІЗТ, включаючи зидовудин. Рівень молочної кислоти > 10 ммоль/л зазвичай потребує невідкладної медичної допомоги.

*Мітохондріальна дисфункція*

Було продемонстровано, що нуклеозидні та нуклеотидні аналоги *in vitro* та *in vivo* викликають різний ступінь пошкодження мітохондрій. Були повідомлення про мітохондріальну дисфункцію у ВІЛ-негативних немовлят, які піддавалися внутрішньоутробному та/або постнатальному впливу аналогів нуклеозидів. Основними побічними явищами, про які повідомлялося, є гематологічні розлади (анемія, нейтропенія), метаболічні розлади (гіперлактатемія, гіперліпаземія).

Ці події часто є тимчасовими. Повідомлялося про деякі неврологічні розлади з пізнім початком (гіпертонія, судоми, аномальна поведінка). Наразі невідомо, чи неврологічні розлади тимчасовими

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»



чи постійними. Будь-яка дитина, яка внутрішньоутробно контактувала з нуклеозидними та нуклеотидними аналогами, навіть ВІЛ-негативні діти, повинна пройти клінічне та лабораторне спостереження та бути повністю обстежена на можливу мітохондріальну дисфункцію у разі відповідних ознак або симптомів. Ці висновки не впливають на поточні національні рекомендації щодо використання антиретровірусної терапії у вагітних жінок для запобігання вертикальній передачі ВІЛ.

*Остеонекроз*

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів із прогресуючою ВІЛ-хворобою та/або тривалим прийомом комбінованої антиретровірусної терапії. Етіологія вважається багатофакторною (включаючи використання кортикостероїдів, вживання алкоголю, важку імуносупресію, вищий індекс маси тіла). Пацієнтам слід порадити звернутися до лікаря, якщо вони відчувають біль у суглобах, скутість суглобів або труднощі з рухом.

*Допоміжні речовини*

Зидовудин містить сахарозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості фруктози, порушенням всмоктування глюкози-галактози або недостатністю сахарази-ізомальтази не слід приймати цей препарат.

Цей препарат також містить бензоат натрію. Збільшення білірубінемії після його витіснення з альбуміну може посилити неонатальну жовтяницю, яка може перерости в серцеву жовтяницю (відкладення некон'югованого білірубіну в тканині мозку).

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

*Рифампіцин*

З обмеженими даними, поєднане застосування зидовудину та рифампіцину зменшує AUC (площа під кривою концентрації в плазмі крові) зидовудину на 48 % ± 34 %. Це може призвести до часткової або повної втрати ефективності зидовудину. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину та зидовудину (див. розділ 4.4).

*Ставудин*

Зидовудин у комбінації зі ставудином є антагоністичним *in vitro*. Слід уникати одночасного застосування ставудину та зидовудину (див. розділ 4.4).

*Пробенецид*

Пробенецид підвищує AUC зидовудину на 106 % (діапазон від 100 до 170 %). Пацієнти, які отримують обидва препарати, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо гематологічної токсичності.

*Ламівудин*

Помірне збільшення C<sub>max</sub> (28 %) зидовудину спостерігається при одночасному застосуванні з ламівудином, однак загальна концентрація (AUC) істотно не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику ламівудину.

*Фенітоїн*

Зафіксовано низький рівень фенітоїну в крові деяких хворих, які отримували зидовудин, хоча в одного хворого був виявлений високий рівень. Ці дані свідчать, що при одночасному застосуванні обох препаратів слід ретельно контролювати рівень фенітоїну.

*Атоваквон*

Зидовудин не впливає на фармакокінетику атоваквону. Однак відповідно до фармакокінетичних даних атоваквон зменшує рівень метаболізму зидовудину до його глюкуронідного метаболіту (площа під фармакокінетичною кривою «концентрація – час» (AUC) зидовудину збільшується на 33 %, і C<sub>max</sub> глюкуроніду у плазмі зменшується на 19 %). При дозуванні 500 або 600 мг/добу протягом 3 тижнів лікування атоваквоном гострої пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, у дуже поодиноких випадках може зрости частота побічних ефектів, пов'язаних з вищим рівнем зидовудину у плазмі крові. При тривалому лікуванні атоваквоном слід ретельно спостерігати за пацієнтом.

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пав Віпвай Балакан



*Вальпроєва кислота, флуконазол і метадон*

При сумісному застосуванні із зидовудином збільшується його AUC із відповідним зниженням кліренсу зидовудину. Оскільки дані обмежені, клінічна значущість цього явища невідома, але якщо зидовудин використовується одночасно з вальпроєвою кислотою, флуконазолом або метадоном, слід ретельно спостерігати за пацієнтами щодо потенційної токсичності зидовудину.

*Рибавірин*

Загострення анемії, пов'язане із застосуванням рибавіріну, спостерігалось у хворих, які приймали зидовудин у складі комплексного режиму лікування ВІЛ, хоча точний механізм цього явища залишається нез'ясованим. Не рекомендується одночасне застосування рибавіріну з зидовудином через підвищений ризик анемії (див. розділ 4.4). Слід розглянути можливість заміни зидовудину в комбінованій антиретровірусній схемі, якщо це вже встановлено. Це буде особливо важливо для пацієнтів з відомою історією анемії, спричиненої зидовудином.

*Нефротоксичні та мієлосупресивні засоби*

Сумісне застосування, здебільшого у гострих випадках, з потенційно нефротоксичними або мієлосупресивними препаратами (наприклад, системним пентамідином, дапсоном, піриметаміном, сульфаметоксазолом + триметопримом, амфотерицином, флуцитозином, ганцикловіром, інтерфероном, вінкристином, вінбластином і доксорубіцином) також може збільшити ризик побічних реакцій на зидовудин. Якщо необхідна супутня терапія будь-яким із цих препаратів, слід особливо ретельно контролювати функцію нирок і гематологічні параметри та, якщо необхідно, зменшити дозу одного або кількох препаратів.

*Інша інформація*

Обмежені дані клінічних досліджень не вказують на суттєве підвищення ризику побічних реакцій на зидовудин разом із сульфаметоксазолом + триметопримом, пентамідином у формі аерозолів, піриметаміном та ацикловіром у дозах, що використовуються для профілактики.

Таблетки кларитроміцину знижують всмоктування зидовудину. Цього можна уникнути, розділивши прийом зидовудину та кларитроміцину принаймні на дві години.

**4.6 Фертильність, вагітність і годування груддю**

*Вагітність*

Велика кількість даних щодо вагітних жінок свідчить про те, що зидовудин не спричиняє вроджених вад розвитку або значної токсичності для плода чи новонародженого.

Дослідження на вагітних шурах і кроликах, які отримували зидовудин перорально в дозах до 450 і 500 мг/кг/добу відповідно протягом основного періоду органогенезу, не виявили доказів тератогенності. Проте спостерігалось статистично значуще збільшення фетальної резорбції у щурів, які отримували від 150 до 450 мг/кг/день, і у кроликів, які отримували 500 мг/кг/день.

Зидовудин можна застосовувати під час вагітності, якщо є клінічна необхідність, але не можна виключити ризик для плода.

*Грудне вигодовування*

Зидовудин виділяється в грудне молоко годуючих матерів. Перш ніж консультиувати пацієнтів з цього приводу, слід ознайомитися з поточними рекомендаціями щодо ВІЛ та грудного вигодовування. Переважні варіанти можуть відрізнятися залежно від місцевих умов.

*Фертильність*

Зидовудин не погіршував фертильність самців або самок у щурів, яким перорально застосовували дози до 450 мг/кг/день. Немає даних щодо впливу зидовудину на жіночу фертильність. У чоловіків не виявлено впливу зидовудину на кількість, морфологію або рухливість сперматозоїдів.

**4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами**

Дослідження з вивчення впливу зидовудину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили. При оцінці здатності пацієнта керувати автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід врахувати клінічний статус пацієнта та профіль побічних реакцій препарату Зидовудин.

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



#### 4.8 Побічні реакції

Найбільш серйозні побічні реакції включають анемію (яка може вимагати переливання крові), нейтропенію та лейкопенію. Вони спостерігалися частіше при застосуванні вищих доз (1,2-1,5 г/день) і на стадії ВІЛ-інфекції, особливо у пацієнтів із кількістю клітин CD4 менше 100/мл. Може виникнути необхідність у зниженні дози або припиненні терапії (див. розділ 4.4).

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

Профіль побічних реакцій подібний для дорослих і дітей.

У ході контрольованих клінічних досліджень і серії випадків під час лікування ВІЛ-1-інфекції зидовудином повідомлялося про наступні побічні реакції. Побічні реакції, що вважаються ймовірно пов'язаними з лікуванням, перераховані нижче за класами систем органів і частотою. Частота визначається як дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ) або невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Класи систем органів	Дуже часто або часто	Нечасто або рідко	Дуже рідко	Невідомо
Кров і лімфатична система	Анемія, лейкопенія, нейтропенія	Тромбоцитопенія, панцитопенія, істинна еритроцитарна анемія	Апластична анемія	
Метаболізм і розлади травлення		Лактоацидоз		Ліподистрофія, інсулінорезистентність, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіперлактатемія
Психічні розлади		Тривога, депресія		
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Безсоння, зниження розумової активності, сонливість, парестезії, судоми		
З боку серцево-судинної системи		Кардіоміопатія		
З боку дихальної системи		Задихка, кашель		
З боку травного тракту	Нудота, блювота, діарея, біль у животі	Метеоризм, панкреатит, пігментація слизової оболонки рота, дисгевзія, диспепсія		
З боку гепатобіліарної системи	Підвищення рівня печінкових ферментів і білірубину	Тяжка гепатомегалія зі стеатозом		
З боку репродуктивної системи		Гінекомастія		
З боку шкіри		Висип, свербіж, пігментація нігтів і шкіри, кропив'янка, пітливість		
З боку опорно-рухового апарату	Міалгія	Міопатія		Остеонекроз

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»



Загальні розлади	Нездужання	Астенія, гарячка, генералізований біль, біль у грудях, грипоподібний синдром, озноб		Синдром відновлення імунітету
З боку нирок та сечовидільної системи		Збільшення частоти сечовипускання		

*Побічні реакції при застосуванні зидовудину для запобігання передачі інфекції від матері до плоду:* Концентрації гемоглобіну у немовлят, які безпосередньо піддавалися зидовудину протягом шести тижнів після пологів, були дещо нижчими, ніж у немовлят у групі плацебо, але переливання крові не було потрібне. Анемія зникла протягом 6 тижнів після завершення терапії зидовудином.

**Повідомлення про підозрювані побічні реакції**

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Постачальників медичних послуг просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції власнику реєстраційного посвідчення або, за наявності, через національну систему звітності.

**4.9 Передозування**

*Симптоми*

Повідомлялося про випадки гострого передозування зидовудину, що включало вплив до 50 г. Не було виявлено жодних специфічних симптомів або ознак після передозування, окрім тих, що перераховані як побічні реакції. Усі пацієнти одужали без стійких наслідків.

*Лікування*

Слід уважно спостерігати за пацієнтами для виявлення ознак токсичності (див. розділ 4.8) і призначити необхідну підтримуючу терапію. Гемодіаліз та перитонеальний діаліз мають обмежений вплив на виведення зидовудину, але посилюють виведення неактивного метаболіту глюкуроніду.

**5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

**5.1 Фармакодинамічні властивості**

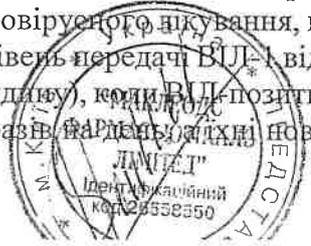
Фармакотерапевтична група: антиретровірусні засоби для системного застосування, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, код АТС: J05AF01

Зидовудин – аналог дидезоксинуклеозиду тимідину, активний проти ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Зидовудин фосфорилується тимідинкіназою до активного метаболіту зидовудину 5'-трифосфату. Його механізм дії полягає в тому, що він є термінатором ланцюга зворотної транскрипції вірусу.

Окрім інгібуючої дії на зворотну транскриптазу ВІЛ, зидовудину 5'-трифосфат пригнічує бета- та гамма-полімеразу клітинної ДНК і, як було показано, знижує синтез мітохондріальної ДНК.

*Клінічна ефективність*

Зидовудин досліджували в кількох рандомізованих проспективних клінічних дослідженнях у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами. Ці дослідження продемонстрували значне зниження рівня РНК ВІЛ у плазмі крові та збільшення кількості CD4-клітин при застосуванні в комбінації з іншим нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (НІЗТ), або нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (ННІЗТ), або інгібітором протеази (П). У нещодавно проведених дослідженнях за участю пацієнтів, які раніше не отримували лікування, інфікованих ВІЛ-1, за результатами аналізу намірів до лікування > 75 % суб'єктів мали рівень РНК ВІЛ у плазмі < 50 копій/мл після 48 тижнів комбінованого антиретровірусного лікування, включаючи зидовудин. У дослідженні США АСТГ 076 зидовудин знижував рівень передачі ВІЛ-1 від матері та плоду (23 % частоти інфікування для плацебо проти 8 % для зидовудину), коли ВІЛ-позитивним вагітним жінкам (від 14 до 34 тижнів вагітності) давали 100 мг п'ять разів на день протягом усього періоду вагітності. Новонароджені немовлята



отримували 2 мг/кг кожні 6 годин до 6-тижневого віку. У короткотривалому дослідженні Таїландського центру контролю та профілактики захворювань 1998 року використання лише пероральної терапії зидовудином (300 мг двічі на день) з 36-го тижня вагітності до пологів також знизило рівень передачі ВІЛ від матері до плоду (рівень інфікування 19 % для плацебо порівняно з 9 % для зидовудину).

#### Стійкість до вірусів

При вірусологічній невдачі резистентність до зидовудину розвивається двома окремими, хоча й не виключними, шляхами. До перших з них відносяться M41L, L210W і T215F/Y. Другий включає D67N, K70R і K219E/Q. Разом ці мутації називаються «мутаціями аналога тимідину» (MAT). У вірусів з M184V, як правило, необхідні два-три MAT для фенотипічно виявленої та клінічно значущої стійкості до зидовудину. M41L, L210W і T215Y мають більший вплив на чутливість до зидовудину та перехресну резистентність до інших НІЗТ, ніж інші MAT. Інші важливі мутації, відібрані зидовудином, включають мутації вставки T69 і комплекс Q151M, де ця мутація з'являється в поєднанні з мутаціями в положеннях 75, 77 і 116. Обидві ці моделі забезпечують високий рівень резистентності до зидовудину та всіх інших доступних на даний момент НІЗТ. Імовірність поступового накопичення мутацій, які створюють стійкість до всього класу НІЗТ, у разі вірусологічної неефективності комбінованої терапії, включаючи зидовудин, підкреслює важливість раннього виявлення вірусологічної неефективності. Запізніле виявлення вірусологічної невдачі може серйозно обмежити варіанти терапії другої лінії.

## 5.2 Фармакокінетичні властивості

<b>Загальні</b>	
Фармакокінетичні властивості зидовудину оцінювали у здорових дорослих добровольців і пацієнтів з ВІЛ із захворюваннями печінки та без них.	
<b>Абсорбція</b>	
Пероральна біодоступність	60-70%
Харчовий ефект	Не впливає на ступінь абсорбції
<b>Розподіл</b>	
Об'єм розподілу (середній)	1,6 л/кг
Зв'язування з білками плазми <i>in vitro</i>	34-38%
Розподіл тканин	Широко поширений, включаючи мозок і спинномозкову рідину; Співвідношення СМР/плазма 0,6
<b>Виведення</b>	
Середній системний кліренс (Cl/F)	1,6 л/год/кг
Середній кінцевий період напіввиведення	1,1 год
% дози виводиться із сечею	14% у незмінному вигляді, 74% у вигляді глюкуроніду
% дози виводиться з фекаліями	Не застосовується
<b>Фармакокінетична лінійність</b>	Лінійні.
<b>Лікарські взаємодії (in vitro)</b>	
Метаболізуючі ферменти	Глюкуронізація з утворенням неактивного глюкуроніду
<b>Особливі групи населення</b>	

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



Порушення функції нирок	Зниження кліренсу, що призводить до збільшення експозиції зидовудину та його глюкуронідного метаболіту. Виявлено, що гемодіаліз і перитонеальний діаліз незначно впливають на виведення зидовудину, тоді як виведення метаболіту глюкуроніду посилюється.
Порушення функції печінки	Обмежені дані свідчать про нижчий кліренс у пацієнтів з порушенням функції печінки
Пацієнти літнього віку	Не застосовується
Педіатричні пацієнти	У новонароджених і немовлят віком до 14 днів глюкуронізація знижується з подальшим збільшенням біодоступності, зниженням кліренсу та подовженням періоду напіввиведення.

### 5.3 Доклінічні дані безпеки

Застосування високих доз зидовудину під час досліджень токсичності на тваринах не було пов'язане з токсичністю будь-якого основного органу.

Результати довгострокових досліджень канцерогенності на щурах і мишах не виявили жодного канцерогенного потенціалу, що має значення для людини.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

### 6.1 Перелік допоміжних речовин

Натрію бензоат, кислота лимонна безводна, гліцерин, сахароза, ароматизатор полуниця, вода очищена.

### 6.2 Несумісність

Не застосовується

### 6.3 Термін придатності

18 місяців.

### 6.4 Особливі застереження при зберіганні

Зберігати у щільно закритому флаконі при температурі не вище 30°C.

Після першого відкриття флакона зберігати не більше 28 діб.

### 6.5 Природа та вміст контейнера

Непрозорий молочно-білий контейнер ємністю 250 мл з поліетилену високої щільності (HDPE) і гвинтова кришка 28 мм білого кольору з поліпропілену з індукційним запаювальним тампоном всередині.

100 мл HDPE непрозорий білий контейнер і 28 мм кришка білого кольору, що загвинчується, виготовлена з поліпропілену з індукційним герметизуючим тампоном всередині.

Розмір упаковки: 240 мл та 100 мл

Дозувальні пристрої: шприц на 3 мл і шприц на 10 мл, які використовуються з адаптером для низьких і високих доз відповідно.

### 6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Дозуючий шприц для перорального застосування разом із адаптером надається.

Використовуйте шприц для перорального дозування, що надається разом з упаковкою, щоб точно відміряти дозу для дитини:

1. Зніміть кришку пляшки і зберігайте у надійному місці.
2. Міцно тримайте пляшку. Вставте пластиковий адаптер у шийку пляшки.
3. Міцно вставте шприц у адаптер.
4. Переверніть пляшку догори дном.
5. Витягніть поршень шприца, поки шприц не набере дозу, призначену медичним працівником.

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»



- 6. Переверніть пляшку правильною стороною. Зніміть шприц з адаптера.
- 7. Вставте шприц у рот вашої дитини, приклавши кінчик шприца до внутрішньої сторони щоки. Повільно натисніть на поршень, даючи час проковтнути. Не натискайте надто сильно та не впорсуйте рідину в горло дитини, інакше дитина може задихнутися.
- 8. Вийміть шприц з пляшки і ретельно промийте його в чистій воді. Дайте йому повністю висохнути, перш ніж використовувати його знову.
- 9. Щільно закрийте пляшку кришкою, залишивши адаптор на місці.

**7. ПОСТАЧАЛЬНИК**

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед  
 Атланта Аркаде, Марол Чарч Род,  
 Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія  
 Тел.: +91-22-66762800  
 Факс: +91 -22-28216599  
 Електронна адреса: [sjadhav@macleodspharma.com](mailto:sjadhav@macleodspharma.com)

Голова Представництва  
 «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
 Пан Віджай Бадекар



UA/19877/02/02  
big 26.01.2023  
КОПІЯ ВІРНА

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

**Zidovudine**  
**Oral solution USP 50 mg/5 ml**

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have questions about the medicine, ask your health care provider.
- This medicine has been prescribed for your child only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness seem to be the same as your child's.
- If you are concerned about any side effects, talk to your health care provider. This includes unwanted effects not listed in this leaflet. See section 4.

**What is in this leaflet**

1. What Zidovudine is and what it is used for
2. What you need to know before you give Zidovudine to your child
3. How to give Zidovudine
4. Possible side effects
5. How to store Zidovudine
6. Contents of the pack and other information

**1. What Zidovudine is and what it is used for**

Zidovudine, 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 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

Treatment with 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 cell that are important to help fight infection. Your health care provider will be monitoring the effectiveness of your child's treatment.

You can still pass on HIV when taking this medicine, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your health care provider the precautions needed to avoid infecting other people. This medicine is not a cure for HIV infection. While taking Zidovudine, you may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection.

**2. What you need to know before you give Zidovudine to your child**

**Do not use Zidovudine if your child:**

- Is allergic (hypersensitive) to zidovudine or to any of the other ingredients of

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Zidovudine  
Тан Віджай Бадекар



- Has a very low red blood cell count (severe anaemia) or very low white blood cell count (neutropenia).

**Do not use Zidovudine 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**

Before using this medicine, you should tell your health care provider if your child:

- suffers from liver disease (such as hepatitis) or severe kidney disease,
- has diabetes and is using insulin.

It is important that your child's health care provider knows about all your child's symptoms even if you think they are not related to HIV infection.

*Blood disorders*

Anaemia (low red blood cell count) and neutropenia/leukopenia (low white blood cell count) may occur within 4–6 weeks after starting treatment with Zidovudine. If severe, the health care provider may stop treatment with Zidovudine. 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 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. Lactic acidosis may rarely lead to liver failure, kidney 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, the 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 who are 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 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.

Additionally, patients receiving zidovudine with ribavirin in combination with alpha interferons could be at increased risk of developing anaemia (low number of red blood cells). Therefore, the use of zidovudine and ribavirin in combination with alpha interferons is not recommended.

*Immune Reactivation Syndrome*

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



In some patients with advanced HIV infection (AIDS) and a history of AIDS-associated (opportunistic) infection, signs and symptoms of inflammation from such previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started. It is believed that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present without obvious symptoms. In addition, autoimmune disorders (the immune system attacking healthy body tissue) may also occur after you start taking medicines for the treatment of your HIV infection. These may occur many months after the start of treatment. If you notice any symptoms of infection or other symptoms in your child such as muscle weakness, weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body, palpitations, tremor or hyperactivity, please inform the health care provider immediately to seek necessary treatment.

#### *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 health care provider.

#### *Other*

Your child will need to take Zidovudine 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 health care provider. Do not stop your child's medicine without first talking to the health care provider.

#### **Taking other medicines**

Please tell the health care provider 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 should not be taken with either stavudine or ribavirin.

Do not take Zidovudine with rifampicin (an antibiotic).

Zidovudine may also interact with valproic acid, fluconazole, methadone and probenecid making side effects worse; these medicines should be used with caution.

Taking Zidovudine 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. 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, then the health care provider 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 with food and drink**

Zidovudine may be taken with or without food.

#### **Pregnancy**

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



If a woman becomes pregnant, or is planning to become pregnant, she should contact the 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.

### Breast-feeding

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 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 consider the state of the person's health and the possible side effects of zidovudine before one considers driving or using machines.

### Important information about some of the ingredients of Zidovudine

Zidovudine contains sucrose. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product.

This medicine also contains 2 mg sodium benzoate in each ml. Sodium benzoate may increase jaundice (yellowing of the skin and eyes) in newborn babies (up to 4 weeks old).

## 3. How to give Zidovudine

Your child should always be given Zidovudine exactly as the health care provider has instructed. You should check with the health care provider if you are not sure.

### Children above 6 weeks of age and weighing 3 kg to less than 14 kg

The amount of oral solution, by weight band, to be taken twice daily (approximately 12 hours apart) is shown in the table below:

Body weight	Oral solution in mL	
	Morning	Evening
3 – 5.9 kg	6 mL	6 mL
6 – 9.9 kg	9 mL	9 mL
10 – 13.9 kg	12 mL	12 mL

### Children from birth to 6 weeks of age\* and weighing 2 kg to 2.5 kg

The amount of oral solution, by weight band, to be taken twice daily (approximately 12 hours apart) is shown in the table below:

Body weight	Oral solution in mL	
	Morning	Evening
2 – 2.5 kg	1 mL	1 mL
More than 2.5 kg	1.5 mL	1.5 mL

\*Low birth weight infants should receive mg/kg dosing. WHO suggests 4 mg/kg every 12 hours.

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

Your child can be given Zidovudine with food or between meals.

Use the oral dosing syringe supplied with the pack to measure your child's dose accurately:

1. Remove the bottle cap. Keep it safely

Zidovudine

«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»

Пов. Візюв. Бєлєвєкє



Macleods Pharmaceuticals Ltd.

2. Hold the bottle firmly. **Push the plastic adapter into the neck of the bottle.**
3. **Insert the syringe** firmly into the adapter.
4. Turn the bottle upside down.
5. **Pull out syringe plunger** until the syringe contains the dose as prescribed by the health care provider.
6. Turn the bottle the correct way up. **Remove the syringe** from the adapter.
7. **Put the syringe into your child's mouth**, placing the tip of the syringe against the inside of your child's cheek. **Slowly push the plunger in**, allowing time to swallow. **Do not** push too hard and squirt the liquid into the back of your child's throat or your child may choke.
8. **Take the syringe out of the bottle and wash it** thoroughly in clean water. Let it dry completely before you use it again.
9. **Close the bottle tightly** with the cap, leaving the adaptor in place.

#### **If one takes more Zidovudine than one should**

If your child accidentally takes too much medicine, you should tell your child's health care provider immediately or contact your nearest hospital emergency department for further advice. Your child may require medical attention. Remember to take the medicine with you, and show it to the health care provider.

If you have run out of solution, take the empty packaging along with you.

#### **If you forget to give Zidovudine**

It is important not to miss doses of Zidovudine. If you forget to give a dose of your child's medicine, and notice this within 6 hours, give the missed dose as soon as possible. Give the next regular dose as scheduled. If you notice later, give the normal dose to the child when the next one is due. Do not give a double dose to make up for forgotten doses.

#### **If one stops taking Zidovudine**

Because this medicine controls and does not cure your child's condition, your child normally needs to take it continuously. You should not stop treatment unless the health care provider tells you to.

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

#### **4. Possible side effects**

Like all medicines, Zidovudine 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, 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 health care provider of any change in your child's health.

The most serious adverse reactions include anaemia (low red blood cell count), low white blood cell count and lactic acidosis (a build-up of lactic acid in the body that can cause dehydration and coma). These are more common in patients with advanced HIV infection.

Anaemia has not been serious during Zidovudine use for prevention of mother-to-child transmission.

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

Very common side effects (affecting up to 1 in every 10 patients treated):



- headache
- feeling sick (nausea)

**Common side effects (greater than 1 in every 100 patients treated):**

- decreased red blood cell count (anaemia). If the number of red blood cells is reduced, there may be symptoms of tiredness or breathlessness.
- decreased white blood cell count. A reduction in white blood cell count can cause proneness to infection.
- vomiting, abdominal pain, diarrhoea
- dizziness
- raised blood levels of liver enzymes and of bilirubin in the blood which may make your skin look yellow.
- muscle pain

**Uncommon side effects (between 1 in 1 000 and 1 in 100 patients treated):**

- low platelet count. If there is a low platelet count, you may notice that the child bruises more easily.
- decrease in the number of all kinds of blood cells (pancytopenia).
- difficulties breathing
- wind (flatulence)
- skin rash
- fever
- muscle tissue disorders (myopathy), weakness
- general aches and pains

**Rare side effects (between 1 in 10 000 to 1 in 1 000 patients treated):**

- 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 of the inside of the mouth
- hives



КОПІЯ ВІРНА

- flu-like feelings – chills, sweating
- sweating
- enlarged breasts in male patients
- fat accumulation in the liver
- inability to produce new red blood cells (pure red cell anaemia)
- increased urinary frequency
- lactic acidosis (a build-up of lactic acid in the body, that 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.

**Very rare side effects (less than 1 in 10 000 patients treated):**

- loss of production of all blood cells (aplastic anaemia).

**Frequency not known (frequency cannot be estimated from the available data):**

Changes in body shape due to changes in fat distribution have been reported in patients treated with medications of the group NRTIs. This may include loss of fat from legs, arms and face, increased fat in the abdomen (belly) and other 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. Also, osteonecrosis (death of bone tissue) and immune reconstitution syndrome have been reported in patients taking combination antiretroviral therapy (see also section 2 "Take special care with Zidovudine").

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

**Reporting of side effects**

If your child gets any side effects, talk to your health care provider. This includes unwanted effects not listed in this leaflet. If available, you can also report side effects directly through the national reporting system. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

**5. How to store Zidovudine**

Keep this medicine out of the sight and reach of children. Do not use this medicine after the expiry date stated on the carton and bottle after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a tightly closed bottle. Do not store above 30°C.

Do not use this medicine if you notice description of the visible signs of deterioration that it is different from the description below.

Discard the solution 28 days after first opening.

Do not throw away any medicines in wastewater or household waste. Ask your health care provider how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

**6. Contents of the pack and other information**

**What Zidovudine contains**

Zidovudine

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



Macleods Pharmaceuticals Ltd.

The active ingredient of Zidovudine is zidovudine.

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

### What Zidovudine looks like and contents of the pack

Zidovudine is clear, colourless to pale-yellow coloured, syrupy flavoured liquid containing 50 mg of the active ingredient zidovudine in each 5 mL.

Zidovudine is provided in 250 mL white container made of HDPE and 28 mm white colour screw cap made of polypropylene having induction sealing wad inside and 100 mL HDPE opaque white container and 28 mm white colour screw cap made of polypropylene having induction sealing wad inside.

Each bottle contains 240 mL and 100 mL solution. A 3 mL and 10 mL oral-dosing syringe is included in the pack which are used with an adaptor for low doses and higher doses, respectively.

<i>Supplier</i>	<i>Manufacturer</i>
Macleods Pharmaceuticals Limited Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai – 400 059, India. Tel: +91-22-66762800 Fax: +91 -22-28216599 Contact: Sandhya Jadhav Email: sjadhav@macleodspharma.com	Macleods Pharmaceuticals Limited Village Theda, Post Office Lodhimajra, Tehsil Baddi, District Solan, Himachal Pradesh, 174101, India. Tel: +91-01795 661400 Fax: +91-01795 661452 Email: jayaramk@macleodspharma.com

For any information about this medicine, contact the local representative of the supplier:

**This leaflet was last revised in September 2020.**



## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTIC

**1. Name of the Medicinal Product**

Zidovudine

**2. Qualitative and Quantitative Composition**

1 mL of solution contains 10 mg zidovudine.

1 mL of solution contains 2.00 mg sodium benzoate.

5 mL of solution contains 2.25 g sucrose

**For Excipients see point 6.1****3. Pharmaceutical Form**

Oral solution USP 50 mg/ 5 ml

Clear, colourless to pale-yellow coloured, syrupy flavoured liquid.

**4. Clinical Particulars****4.1 Therapeutic indications**

Zidovudine is indicated in antiretroviral combination therapy for human immunodeficiency virus (HIV) infected children.

Zidovudine is indicated for primary prophylaxis of HIV infection in newborn infants.

*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.

Recommended Dosing Based on Weight Bands for Children over 6 weeks	
Weight range (kg)	Dose
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.

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар

Zidovudine



Macleods Pharmaceuticals Ltd.

**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.

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.

For detail instructions for use of Zidovudine before administration, see section 6.6.

**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 precautions for use***Transmission of HIV*

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

КОПІЯ ВІРНА

### *Other drugs*

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

### *Haematological Adverse Reactions*

Anaemia, neutropenia and leukopenia (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 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.

Patients with chronic hepatitis B or C 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. The concomitant use of ribavirin with zidovudine is not recommended due to an increased risk of anaemia (see section 4.5).

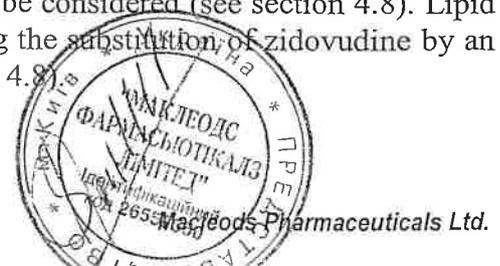
### *Immune Reactivation Syndrome*

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalized and/or focal mycobacterial infections and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated, and treatment instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and can occur many months after initiation of treatment.

### *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 older patients, 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).

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



КОПІЯ ВІРНА

*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 lactate 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.

*Excipients*

Zidovudine contains sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

This medicine also contains sodium benzoate. Increase in bilirubinaemia following its displacement from albumin may increase neonatal jaundice which may develop into kernicterus (non-conjugated bilirubin deposits in the brain tissue).

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

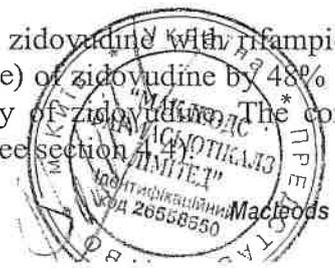
*Rifampicin*

Limited data suggest that co-administration of zidovudine with rifampicin decreases the AUC (area under the plasma concentration curve) of zidovudine by 48% ± 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 4.2.3).

Zidovudine

«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»

Пан Віджай Бадекар



Macleods Pharmaceuticals Ltd.

1.3 Summary of product characteristics, labelling and instructions for medical use

КОПІЯ ВІРНА

*Stavudine*

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

*Probenecid*

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

*Lamivudine*

A modest increase in Cmax (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*

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.

*Atovaquone*

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%). At zidovudine dosages of 500 or 600 mg/day it would seem unlikely that a three-week, concomitant course of atovaquone for the treatment of acute PCP would result in an increased incidence of adverse reactions attributable to higher plasma concentrations of zidovudine. Extra care should be taken in monitoring patients receiving prolonged atovaquone therapy.

*Valproic acid, fluconazole and methadone*

When co-administered with zidovudine these drugs 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.

*Ribavirin*

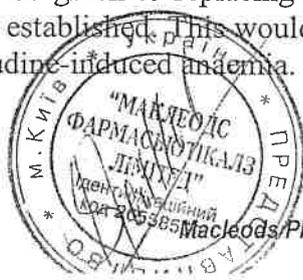
Exacerbation of anaemia due to ribavirin has been reported when zidovudine is part of the regimen used to treat HIV although the exact mechanism remains to be elucidated. The concomitant use of ribavirin with zidovudine is not recommended due to an increased risk of anaemia (see section 4.4). Consideration 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.

*Nephrotoxic and myelosuppressive drugs*

Zidovudine

«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»

Полі Діпной Баранка



Macleods Pharmaceuticals Ltd.

Concomitant treatment, especially acute therapy, with potentially nephrotoxic or myelosuppressive drugs (e.g. 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.

#### *Other information*

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 Fertility, pregnancy and breastfeeding**

#### *Pregnancy*

A large amount of data on pregnant women indicate that zidovudine does not cause congenital malformations or cause significant foetal or neonatal toxicity.

Studies in pregnant rats and rabbits given zidovudine orally at dosage levels up to 450 and 500 mg/kg/day respectively during the major period of organogenesis have revealed no evidence of teratogenicity. There was, however, a statistically significant increase in fetal resorptions in rats given 150 to 450 mg/kg/day and in rabbits given 500 mg/kg/day.

Zidovudine can be used during pregnancy if clinically needed, but a risk to the foetus cannot be ruled out.

#### *Breastfeeding*

Zidovudine is excreted into the breast milk of lactating mothers. Current recommendations on HIV and breastfeeding should be consulted before advising patients on this matter.

Preferred options may vary depending on the local circumstances.

#### *Fertility*

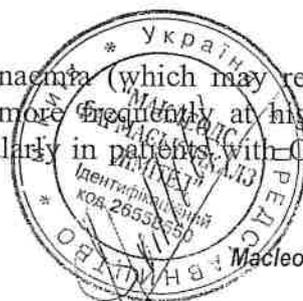
Zidovudine did not impair male or female fertility in rats given oral doses of up to 450 mg/kg/day. There are no data on the effect of zidovudine on human female fertility. In men, zidovudine has not been shown to affect sperm count, morphology or motility.

### **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 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 leukopenia. 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



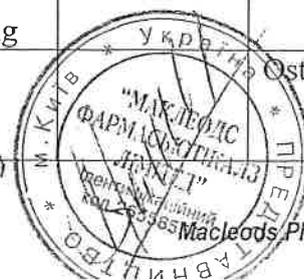
than 100/mL. Dosage reduction or cessation of therapy may become necessary (see section 4.4).

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 organ system and frequency. Frequencies are defined as very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), very rare ( $< 1/10\ 000$ ), or not known (cannot be estimated from the available data).

Organ system	Very common or common	Uncommon or rare	Very rare	Not known
Blood and lymphatic	Anaemia, leukopenia, neutropenia	Thrombocytopenia, pancytopenia, red cell aplasia	Aplastic anaemia	
Metabolic and nutrition		Lactic acidosis		Lipodystrophy, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidaemia, hyperlactataemia
Psychiatric		Anxiety, depression		
Nervous system	Headache, dizziness	Insomnia, loss of mental acuity, somnolence, paraesthesia, convulsions		
Cardiac		Cardiomyopathy		
Respiratory		Dyspnoea, cough		
Gastrointestinal	Nausea, Vomiting, diarrhoea, abdominal pain	Flatulence, pancreatitis, oral mucosal pigmentation, dysgeusia, dyspepsia		
Hepatobiliary	Transient elevation of liver enzymes and bilirubin	Severe hepatomegaly with steatosis		
Reproductive and breast		Gynaecomastia		
Skin and subcutaneous tissue		Rash, pruritis, nail and skin pigmentation, urticaria, sweating		
Musculoskeletal and connective tissue	Myalgia	Myopathy		Osteonecrosis



General disorders	Malaise	Asthenia, fever, generalised pain, chest pain, influenza-like syndrome, chills		Immune reconstitution syndrome
Renal and urinary		Urinary frequency increase		

*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.

#### **Reporting of suspected adverse reactions**

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Health care providers are asked to report any suspected adverse reactions to the marketing authorisation holder, or, if available, via the national reporting system.

#### **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 inactive glucuronide metabolite.

### **5. Pharmacological Properties**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

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

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–foetal 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

<b>General</b>	
The pharmacokinetic properties of zidovudine were evaluated in healthy adult subjects and in patients with HIV with and without liver disease	
<b>Absorption</b>	
Oral Bioavailability	60-70%
Food effect	No effect on extent of absorption
<b>Distribution</b>	
Volume of distribution (mean)	1.6 L/kg
Plasma protein binding in vitro	34-38%
Tissue distribution	Widely distributed, including to brain and CSF; CSF/plasma ratio 0.6
<b>Elimination</b>	
Mean systemic clearance (Cl/F)	1.6 L/hr/kg
Mean terminal half-life	1.1 hr
% of dose excreted in urine unchanged, 74% as glucuronide	

% of dose excreted in faeces	NA
<b>Pharmacokinetic linearity</b>	Linear.
<b>Drug interactions (in vitro)</b>	
Metabolising enzymes	Glucuronidation to form inactive glucuronide
<b>Special populations</b>	
Renal impairment	Decreased clearance resulting in increased exposure of zidovudine and its glucuronide metabolite. Hemodialysis and peritoneal dialysis appeared to have a negligible effect on the removal of zidovudine, whereas the glucuronide metabolite elimination was enhanced.
Hepatic impairment	Limited data suggest lower clearance in patients with hepatic impairment
Elderly patients	NA
Paediatric patients	In neonates and infants less than 14 days old, glucuronidation is reduced with a consequent increase in bioavailability, reduction in clearance and longer half-life

### 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

Citric acid anhydrous, glycerin, sodium benzoate, strawberry flavour, sucrose and purified water

### 6.2 Incompatibilities

NA

### 6.3 Shelf life

18 months.

### 6.4 Special precautions for storage

Store in a tightly closed bottle. Do not store above 30° C

Discard the solution 28 days after first opening.

### 6.5 Nature and contents of container

Zidovudine

Голова Представництва  
«Максвуд Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар



Makswood Pharmaceuticals Ltd.

250 mL opaque milky white container made of HDPE and 28 mm white colour screw cap made of polypropylene having induction sealing wad inside.

100 mL HDPE opaque white container and 28 mm white colour screw cap made of polypropylene having induction sealing wad inside.

Pack sizes: 240mL and 100mL

Dosing devices: 3 mL syringe and 10 mL syringe which are used with an adaptor for low doses and higher doses, respectively.

### 6.6 Special Precaution for disposal

An oral dosing syringe along with adaptor is provided.

Use the oral dosing syringe supplied with the pack to measure the child's dose accurately:

1. Remove the bottle cap. Keep it safely
2. Hold the bottle firmly. Push the plastic adaptor into the neck of the bottle.
3. Insert the syringe firmly into the adapter.
4. Turn the bottle upside down.
5. Pull out syringe plunger until the syringe contains the dose as prescribed by the health care provider.
6. Turn the bottle the correct way up. Remove the syringe from the adapter.
7. Put the syringe into child's mouth, placing the tip of the syringe against the inside of child's cheek. Slowly push the plunger in, allowing time to swallow. Do not push too hard and squirt the liquid into the back of child's throat, to avoid choking.
8. Take the syringe out of the bottle and wash it thoroughly in clean water. Let it dry completely before you use it again.
9. Close the bottle tightly with the cap, leaving the adaptor in place.

### 7. Supplier

Macleods Pharmaceuticals Limited.

Atlanta Arcade, Marol Church Road,  
Andheri (East), Mumbai - 400 059, India.

Phone: +91 22 567 62819

Fax: +91 22 282 16 599

E-mail: [exports@macleodsphara.com](mailto:exports@macleodsphara.com)

Голова Представництва  
«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед»  
Пан Віджай Бадекар

