

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**(информация для специалистов)**

**по медицинскому применению препарата**

### **ЗИДО-Эйч**

**Торговое название:** ЗИДО-Эйч

**Международное непатентованное название:** зидовудин (zidovudin)

**Химическое название:** 1-(3-азидо-3-дезоксирибозил) тимидин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой

#### **Состав:**

*активное вещество:* зидовудин - 300 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (гранулированная), магния стеарат, крахмала натрия гликолат (карбоксиметилкрахмал натрия);

*оболочка:* опадрай белый Y-1-7000 (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400).

#### **Описание**

Двояковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые оболочкой, белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное [ВИЧ] средство.

**Код АТС:** [J05AF01] Зидовудин.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### Фармакодинамика.

Зидовудин является аналогом тимидина и относится к группе нуклеозидных противовирусных препаратов. Обладает высокой ингибирующей активностью в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

В инфицированных вирусом клетках человека зидовудин фосфорилируется под действием тимидинкиназы до азидотимидинтрифосфата, который является субстратным ингибитором обратной транскриптазы ретровирусов: при внедрении азидотимидинтрифосфата в синтезируемую цепь ДНК вируса, дальнейшее ее образование блокируется, воспроизведение вируса останавливается, на чем и основан терапевтический эффект по снижению концентрации ВИЧ в крови пациента. Конкурентная ингибирующая активность азидотимидинтрифосфата в отношении обратной транскриптазы ВИЧ примерно в 100 раз превосходит таковую для ДНК-полимеразы альфа клеток человека, т.о. зидовудин не оказывает влияния на нормальный метаболизм организма человека.

Обнаружено, что низкие концентрации зидовудина ингибируют также многие штаммы *Enterobacteriaceae in vitro*, включая штаммы разных видов *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Citrobacter*, а также *Escherichia coli* (при этом у бактерий быстро развивается устойчивость к зидовудину). Активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa in vitro* не установлена. В очень высоких концентрациях (1,9 мкг/мл (7 мкмоль/л)) подавляет *Giardia lamblia*, хотя в отношении других простейших активность отсутствует.

### Фармакокинетика

Зидовудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в крови достигается через 30-90 минут, биодоступность составляет 63 %. Проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и обнаруживается в спинномозговой жидкости (СМЖ) в концентрации, составляющей 15-64 % исходной дозы.

Хорошо проникает через плаценту, вследствие чего концентрация его в крови пуповины сопоставима с таковой в крови матери. Обнаруживается в грудном

молоке. Метаболизм происходит в печени с образованием глюкуронида, который выводится из организма почками с мочой.

У пациентов с нарушениями функции печени возможна кумуляция зидовудина за счет снижения глюкуронирования в печени.

Данные о фармакокинетике зидовудина у беременных женщин ограничены, также как и у пожилых пациентов. У детей в возрасте старше 5-6 мес. фармакокинетические данные зидовудина сходны с таковыми у взрослых.

Связывание зидовудина с белками плазмы относительно низкое (34-38 %). Биодоступность у новорожденных в возрасте до 14 дней – 89%, старше 14 дней – 61%. Прием с жирной пищей снижает скорость и степень всасывания.

При назначении внутрь 200 мг 6 раз в сутки  $C_{max}$  – 1,5 мкг/мл плазмы, минимальная концентрация ( $C_{min}$ ) – 0,1 мкг/мл плазмы. У детей концентрация в СМЖ – 24% от концентрации в плазме крови. Концентрация в тканях центральной нервной системы (ЦНС) у 13-недельного плода – 0,01 мкмоль/л, что ниже эффективных противовирусных концентраций). Объем распределения у взрослых и детей – 1,4-1,7 л/кг (42-52 л/кв.м). Накапливается в семенной жидкости, где его концентрации превышают таковые в сыворотке крови в 1,3-20,4 раза, но не влияет на выведение ВИЧ с семенной жидкостью и поэтому не может предупреждать передачу ВИЧ половым путем. Средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из клеток – 3,3 ч; из сыворотки крови у взрослых – около 1 ч (0,8-1,2 ч), при почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) – 1,4-2,9 ч, при тяжелой почечной недостаточности – 8 ч, при анурии – 29-94 ч, при циррозе – варьирует в зависимости от степени выраженности печеночной недостаточности, в среднем, 2,4 ч; у детей в возрасте 2 нед - 13 лет – 1-1,8 ч, у новорожденных (матери которых получали зидовудин) – 13 ч. Почечный клиренс – 27,1 мл/мин/кг, у детей – 30,9 мл/мин/кг, превышает КК. В печени происходит конъюгация с глюкуроновой кислотой; основной неактивный метаболит – 3'-азидо-3'-дезоксидеокси-5'-О-бета-D-глюкопирануринозилтимидин; выводится почками и не обладает противовирусной активностью.

В неизменном виде выводится почками на 14 – 18 %, у детей – 30 %; в виде глюкуронидов – 60-74%, у детей – 45%. Не кумулирует; при хронической

печеночной недостаточности возможно накопление метаболитов (конъюгатов с глюкуроновой кислотой), что повышает риск проявления токсического действия.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

У взрослых и детей старше 3-х лет при ВИЧ-инфекции в стадии вторичных заболеваний в стадии острой инфекции и при первичных клинических проявлениях при снижении CD4Т-лимфоцитов менее 400-500 в мм<sup>3</sup>, а также в стадии инкубации.

Беременным женщинам зидовудин может назначаться при прогрессировании вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции или при числе CD4-лимфоцитов менее  $0,2 \times 10^9$ /л. В остальных случаях курс лечения зидовудином может быть прерван до истечения первого триместра беременности.

Профилактика перинатальной передачи ВИЧ от инфицированной матери ребенку, так как зидовудин снижает риск внутриутробного инфицирования плода.

Профилактика заражения лиц, получивших уколы и порезы при работе с загрязненным ВИЧ материалом.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к препарату;
- лейкопения (число нейтрофилов менее 750 в мкл);
- анемия (гемоглобин ниже 7,5 г/дл);
- тромбоцитопения (тромбоциты менее 25 тыс. в мкл);
- повышение аминотрансфераз и креатинина более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы;
- дети младше 3-х лет.

## **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

Угнетение костномозгового кроветворения, дефицит цианокобаламина (витамина В12) или фолиевой кислоты, печеночная недостаточность, пожилой возраст, ожирение, при гепатомегалии, гепатите или любых известных факторах риска заболеваний печени. При лечении зидовудином таких пациентов следует тщательно наблюдать.

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ**

При необходимости назначения препарата в период беременности, следует тщательно соотнести предполагаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода. Зидовудин не рекомендуется назначать женщинам до 14 недели беременности.

Женщинам, применяющим зидовудин, не рекомендуется кормить грудью.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Внутрь *взрослым* по 0,6 г в сутки в 2 приема. При поражениях ЦНС ВИЧ суточную дозу удваивают.

При выраженных побочных эффектах доза может быть снижена до 0,3 г в сутки у взрослых и у детей из расчета до 0,005 г/кг.

Курс лечения – длительный, практически неограниченный срок. Возможны перерывы в курсе лечения до 1 месяца.

Специальных данных об изменении дозировки у пожилых людей нет.

Пациентам *свыраженной почечной недостаточностью* следует назначать зидовудин в более низких дозах. Дальнейшие изменения в дозировке должны коррелировать с гематологическими параметрами и клинической реакцией на препарат.

При *печеночной недостаточности* может также потребоваться коррекция дозы: врачу следует обращать внимание на признаки непереносимости препарата и, при необходимости, увеличивать интервалы между введением доз.

Для профилактики профессионального заражения ВИЧ (работы с инфицированным биологическим материалом), а также в других случаях парентерального риска ВИЧ-инфицирования, рекомендуется принимать как можно раньше зидовудин по 0,2 г 3 раза в день (не позднее, чем через 72 часа после возможного инфицирования) в течение 4 недель.

При снижении гемоглобина на 25% от исходного, числа нейтрофилов на 50% от исходного – суточную дозу уменьшают в 2 раза или временно отменяют. После

восстановления показателей доза может быть вновь увеличена до исходных суточных значений. Лечение прекращают, если гемоглобин меньше 7,5 г/дл или число нейтрофилов ниже 750/мкл. При развитии анемии (снижение уровня гемоглобина на 2 г/дл) или нейтропении, которые определяются в двух анализах с интервалом в 24 ч, или уменьшении количества тромбоцитов до 50000/мкл, дозу снижают на 30%. Прекращение лечения у детей требуется: при снижении гемоглобина ниже 8 г/дл; снижении количества нейтрофилов до 500/мкл в двух последовательных анализах с интервалом в 24 ч; уменьшении количества тромбоцитов до 25000/мкл или при прогрессирующей хронической почечной недостаточности. После стабилизации гематологических параметров лечение возобновляют в меньших дозах.

## **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

В первые дни приема зидовудина - головокружение, слабость, потеря аппетита, диарея. Обычно эти явления впоследствии исчезают. При длительном применении препарата возможно появление кожного зуда, парестезии, миалгии. Аллергические реакции в виде крапивницы отмечаются редко. Серьезным осложнением являются анемия, которая может развиваться через 4-6 недель от начала лечения и гранулоцитопения (через 6-8 недель). Снижение гемоглобина может отмечаться раньше (уже через 2-4 недели после лечения). В связи с этим необходим постоянный лабораторный контроль формулы крови и гемоглобина. Частота осложнений связана с дозой и длительностью применения препарата, поэтому осложнения чаще встречаются на поздних стадиях болезни. При побочных реакциях целесообразно попытаться продолжить лечение зидовудином и назначить другие препараты для коррекции осложнений. При резко выраженном токсическом действии отменяют зидовудин на срок до восстановления пораженных систем. Другие побочные эффекты: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения; астенический синдром, сонливость, извращение вкуса, кардиалгия, гастралгия, тошнота, рвота, метеоризм, панкреатит; повышение активности «печеночных» трансаминаз, гиперкреатининемия, повышение активности сывороточной амилазы; лихорадка, развитие вторичной инфекции; бессонница, депрессия, учащение мочеиспускания, озноб, кашель.

Оценивая переносимость препарата, следует учитывать, что кожные высыпания, головокружение, слабость, головная боль, анорексия, диарея, миалгия, анемия,

тромбоцитопения, могут быть проявлением самой ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний, связанных с ней, а не токсическим действием зидовудина.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Максимально зарегистрированная концентрация зидовудина в крови пациента составила 49,4 мкг/мл (после внутривенного введения препарата в дозе 7,5 мг/кг каждые 4 часа в течение 2 недель). После подобной передозировки какие-либо специфические симптомы отмечены не были. В случае интоксикации гемодиализ и перитонеальный диализ существенно усиливают выведение глюкуронового метаболита зидовудина.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Не следует применять зидовудин в комбинированных схемах лечения совместно с фосфазидом и ставудином, так как эти препараты являются прямыми конкурентами по механизму действия, что может приводить к снижению активности в отношении ВИЧ.

У некоторых пациентов, применявших зидовудин совместно с фенитоином, наблюдалось снижение концентрации последнего в крови.

Некоторые препараты, такие как ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, инозин Пранобекс, могут повлиять на метаболизм зидовудина путем конкурентного ингибирования глюкуронирования и прямого угнетения микросомальных ферментов в печени. При назначении подобных препаратов совместно с зидовудином необходимо учитывать возможность взаимодействия.

Адриамицин, а-интерферон, амфотерицин-В, ко-тримоксазол, винбластин, винкристин, ганцикловир, дапсон, сульфадiazин и другие сульфаниламиды, применяемые совместно с зидовудином, взаимно усиливают миелотоксичность.

Парацетамол – увеличивает частоту возникновения нейтропении вследствие угнетения метаболизма зидовудина (оба препарата глюкуронируются).

Лучевая терапия – увеличивает риск токсического действия зидовудина.

Зидовудин увеличивает концентрацию флуконазола.

Отмечается синергидное действие с другими лекарственными средствами, применяемыми против ВИЧ (особенно ламивудина), в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток.

Аналог нуклеозида рибавирин является антагонистом противовирусной активности зидовудина *in vitro*, поэтому следует избегать одновременного применения этих двух препаратов. Под влиянием пробенецида снижается выведение почками глюкуронида (и, возможно, самого зидовудина).

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Во избежание осложнений зидовудин применяют под контролем врача.

Пациентов необходимо предупредить, что им не следует одновременно самостоятельно применять другие препараты. Нерегулярный прием препарата может привести к развитию устойчивости вируса и снижению эффективности лечения.

Пациентов следует информировать о том, что терапия зидовудином не снижает риска передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови.

Во время лечения проводят контроль периферической крови: 1 раз в 2 нед. в течение первых 3 мес. терапии, затем – 1 раз в мес.

Гематологические изменения появляются через 4-6 нед. от начала терапии (анемия и нейтропения чаще развиваются при применении в высоких дозах – 1500 мг/сут. у больных со снижением содержания Т-хелперов (Т4), с нелеченной ВИЧ-инфекцией (при сниженном резерве костного мозга до начала терапии), нейтропенией, анемией, дефицитом витамина В12). При снижении гемоглобина более, чем на 25% или уменьшении числа нейтрофилов более, чем на 50% по сравнению с исходным – анализы крови проводят чаще. У больных, получающих препарат, могут развиваться оппортунистические инфекции и др. осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому они должны оставаться под наблюдением врачей.



С осторожностью назначают пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые оболочкой, по 300 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (ПВХ/фольга). По 100 таблеток в банки полимерные. 10 контурных упаковок или 1 банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступных для детей местах.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

«Хетеро Драгс Лимитед», Индия.

«Хетеро Хаус» дом 8-3-166/7/1, Эррагадда, Хайдерабад, 200018, Индия.