

03.09.2015 № 1724/09-23

на № _____

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ – ПОВІДОМЛЕННЯ
для медичних, фармацевтичних працівників та споживачів.

Важлива інформація з безпеки

про внесення змін в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу **ЗИДОВУДИН**, розчин оральний, 10 мг/мл, по 200 мл у банці, по 1 банці разом зі шприцом місткістю 10 мл у пачці з картону, заявник/виробник ПрАТ «Технолог».

ПрАТ «Технолог» повідомляє, що відповідно до оновленої інформації з безпеки оригінального/референтного лікарського засобу (діюча речовина зидовудин) були внесені зміни в інструкцію для медичного застосування у розділи: «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Особливості застосування.

Хворих необхідно застерегти щодо одночасного самостійного застосування препарату з іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати одночасного застосування рифампіцину або ставудину із зидовудином.

Хворим необхідно повідомити, що лікування не попереджає трансмісію ВІЛ іншим особам при статевому контакті або контакті із зараженою кров'ю. Тому потрібно вживати відповідних заходів безпеки.

Зидовудин не виліковує ВІЛ-інфекцію, і у пацієнта залишається ризик розвитку хвороб, пов'язаних з пригніченням імунітету, включаючи опортуністичні інфекції та новоутворення. Хоча встановлено, що ризик розвитку опортуністичних інфекцій зменшується, даних про розвиток пухлин, включаючи лімфоми, недостатньо. За даними лікування пацієнтів з розвинутою стадією ВІЛ-хвороби, ризик розвитку лімфоми у них такий же, як і у пацієнтів, що не лікувалися зидовудином. У пацієнтів з початковою стадією ВІЛ-хвороби на фоні тривалого лікування зидовудином ризик розвитку лімфоми невідомий.

Вагітні, які вирішують питання про лікування зидовудином з метою попередження ВІЛ-трансмісії до плода, мають знати, що у деяких випадках, незважаючи на лікування, ВІЛ-трансмісія може відбутися.

Гематологічні побічні реакції. У хворих з розвинутою стадією ВІЛ-хвороби на тлі лікування зидовудином можна очікувати виникнення анемії (звичайно не раніше 6 тижнів від початку лікування, але зрідка виникає раніше), нейтропенії (звичайно не раніше 4 тижнів від початку лікування, але іноді раніше) та лейкопенії (що є вторинною щодо нейтропенії). Це трапляється частіше при застосуванні високих доз – 1 200-1 500 мг (120-150 мл) на добу – та у пацієнтів з низьким резервом кісткового мозку перед лікуванням, особливо при розвинутих стадіях ВІЛ-інфекції.

Слід ретельно контролювати гематологічні параметри. При розвинутій стадії ВІЛ-хвороби рекомендується аналіз крові робити не менше 1 разу на 2 тижні протягом перших 3 місяців лікування і не менше 1 разу на місяць у подальшому. У пацієнтів з ранніми стадіями ВІЛ-хвороби (коли резерв кісткового мозку ще задовільний) гематологічні побічні ефекти виникають нечасто. Залежно від клінічного стану пацієнта аналіз крові проводиться рідше, наприклад кожні 1-3 місяці. При зниженні рівня гемоглобіну від 7,5 г/дл (4,65 ммоль/л) до 9 г/дл (5,59 ммоль/л) або кількості нейтрофілів від $0,75 \times 10^9/\text{л}$ до $1,0 \times 10^9/\text{л}$ може бути необхідним зменшення дози до появи ознак відновлення кісткового мозку; інший спосіб прискорити нормалізацію показників – коротка (2-4 тижні) перерва у лікуванні зидовудином. Відновлення кісткового мозку відбувається звичайно протягом 2 тижнів, після чого можна знову почати терапію зидовудином у зменшених дозах. У разі значної анемії зменшення дози зидовудину не виключає необхідності гемотрансфузій (див. розділ «Протипоказання»).

Лактоацидоз/тяжка гепатомегалія зі стеатозом При застосуванні нуклеозидних аналогів повідомлялось про випадки лактоацидозу, звичайно асоційовані з гепатомегалією та печінковим стеатозом. Більшість таких випадків спостерігались у жінок. До ранніх симптомів (симптоматична гіперлактатемія) належать доброякісні гастроентерологічні симптоми (нудота, блювання та абдомінальний біль), неспецифічне нездужання, втрата апетиту, втрата маси тіла, респіраторні симптоми (швидке та/або глибоке дихання) або неврологічні симптоми (включаючи рухову слабкість).

Лактоацидоз має високу смертність та може асоціюватись з панкреатитом, печінковою або нирковою недостатністю.

Лактоацидоз виникає звичайно після кількох або більше місяців лікування.

У разі появи симптоматичної гіперлактатемії та метаболічного ацидозу/лактоацидозу, прогресуючої гепатомегалії або швидкого підвищення рівня амінотрансфераз лікування нуклеозидними аналогами слід припинити.

З обережністю слід призначати аналоги нуклеозидів для лікування будь-яких пацієнтів (особливо жінок з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювань печінки та печінкового стеатозу (включаючи деякі медичні препарати та алкоголь). Особливий ризик становлять пацієнти, ко-інфіковані гепатитом С та які лікуються альфа-інтерфероном та рибавірином.

За пацієнтами, які становлять підвищений ризик, необхідне подальше спостереження.

Мітохондріальні дисфункції. Було продемонстровано, що нуклеотидні та нуклеозидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють мітохондріальні порушення різного ступеня. Були повідомлення про мітохондріальні дисфункції у ВІЛ-негативних немовлят, які підпали під вплив нуклеозидних аналогів внутрішньоутробно або у постнатальному періоді. Серед побічних реакцій головним чином повідомлялося про гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпідемія). Ці явища часто носили транзиторий характер. Часто повідомлялося про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, судоми, аномальна поведінка). Чи є неврологічні порушення транзиторийними або постійними, наразі невідомо. Будь-яка дитина, навіть з ВІЛ-негативним статусом, яка підпала під вплив нуклеозидних або нуклеотидних аналогів внутрішньоутробно, повинна знаходитись під клінічним та лабораторним наглядом та бути повністю досліджена щодо можливості виникнення мітохондріальних дисфункцій у разі появи відповідних ознак та симптомів. Ці дані не впливають на існуючі рекомендації щодо застосування антриретровірусної терапії вагітним жінками для запобігання вертикальної трансмісії ВІЛ.

Перерозподіл жирових відкладень. Перерозподіл/кумуляція жирових відкладень на тілі, включаючи ожиріння центрального генезу, збільшення жирових відкладень на дорсоцервікальних ділянках та їх зменшення на кінцівках та обличчі, збільшення молочних залоз, підвищений рівень ліпідів у сироватці крові та рівень глюкози крові спостерігаються як у вигляді окремих симптомів, так і разом у деяких пацієнтів, які отримують комбіновану антриретровірусну терапію (див. розділ «Побічні реакції»). Водночас, як і при застосуванні всіх препаратів класу інгібіторів протеаз та інгібіторів зворотної транскриптази нуклеозидів, можливе виникнення одного або декількох специфічних побічних симптомів, які загалом можуть належати до явищ ліподистрофії. Існують дані, що ризик їх виникнення при застосуванні різних препаратів цієї групи різний.

Крім того, ліподистрофічний синдром має поліетіологічний характер, коли, наприклад, стан ВІЛ-хвороби, вік пацієнта, тривалість антиретровірусної терапії відіграють важливу роль і можуть виявляти синергічний ефект.

Довготривалі наслідки вищезазначених побічних дій допоки невідомі.

При клінічному обстеженні слід звертати увагу на фізичні ознаки перерозподілу жирових відкладень, визначати рівень ліпідів сироватки та глюкози крові. Лікування порушень розподілу ліпідів слід проводити в клініці.

Хвороби печінки. Кліренс зидовудину у пацієнтів з легким ступенем печінкової недостатності без цирозу (5-6 за шкалою Чайльда-П'ю) є подібним до такого, що спостерігається у здорових добровольців, тому змінювати дозу зидовудину не потрібно. Для пацієнтів з печінковою недостатністю від помірного до тяжкого ступеня (7-15 за шкалою Чайльда-П'ю) специфічних дозових рекомендацій зробити не можна через широку різноманітність експозиції зидовудину, що спостерігається, тому застосовувати зидовудин цій групі хворих не рекомендується.

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які приймають комбіновану антиретровірусну терапію, мають підвищений ризик розвитку тяжких та потенційно летальних побічних ефектів з боку печінки. У разі сумісного застосування з іншими антивірусними препаратами для лікування гепатиту В і С слід звернутися до відповідної інструкції для медичного застосування цих препаратів. Хворі з уже існуючими печінковими дисфункціями, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищений ризик порушення функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії і потребують медичного нагляду. У разі появи ознак ускладнення хвороби печінки у таких пацієнтів слід розглянути можливість перерви або припинення лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Остеонекроз. Хоча етіологія остеонекрозу вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, зловживання алкоголем, тяжку імуносупресію, високий індекс маси тіла), випадки остеонекрозу спостерігалися головним чином у пацієнтів із запущеною хворобою та/або при довготривалому застосуванні комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнтів слід попередити про необхідність звертатися за медичною допомогою у разі появи болю, ригідності суглобів або рухових порушень.

Синдром імунного відновлення. У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунодефіцитом на початку лікування антиретровірусними препаратами може виникнути запальна реакція на симптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію та спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів. Звичайно такі реакції виникають під час перших тижнів або місяців лікування антиретровірусними препаратами. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, що спричинені мікобактеріями або *Pneumocystis jirovecii* (*P. Carinii*) *pneumonia*. Будь-які запальні явища потрібно негайно дослідити, та при необхідності розпочати їх лікування.

Під час імунного відновлення також повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса, поліомітоз та синдром Г'їєна-Барре), хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування та інколи мати нетипову картину.

Пацієнти, ко-інфіковані вірусом гепатиту С. Загострення анемії, пов'язане із застосуванням рибавірину, спостерігалось у хворих, які приймали зидовудин у складі комплексного лікування ВІЛ, хоча точний механізм цього явища не з'ясований. Тому не рекомендується суміщати рибавірин та зидовудин. Лікар повинен замінити іншим аналогом зидовудин у складі комбінованої антиретровірусної терапії, якщо така вже призначена. Це особливо важливо для пацієнтів з відомою зидовудиніндукованою анемією в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зидовудин елімінується головним чином шляхом кон'югації в печінці до неактивного глюкуронідного метаболіту. Активні речовини, що також елімінуються шляхом печінкового метаболізму, особливо через глюкуронізацію, потенційно можуть затримувати метаболізм зидовудину. Опис взаємодій, поданих нижче, не є вичерпним, але містить класи медичних препаратів, при призначенні яких слід бути обережними.

Атоваквон. Інформації про вплив зидовудину на фармакокінетику атоваквону немає. Однак відповідно до фармакокінетичних даних атоваквон зменшує рівень метаболізму зидовудину до

рівня його глюкуронідного метаболіту (AUC зидовудину збільшується на 33 % і пік концентрації глюкуроніду у плазмі зменшується на 19 %). При дозуванні 500 або 600 мг/день протягом 3 тижнів гострої пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, у вкрай поодиноких випадках може збільшитись частота побічних ефектів, пов'язаних із вищим рівнем зидовудину у плазмі крові. При тривалому лікуванні атоваквоном слід дуже ретельно спостерігати за пацієнтом.

Кларитроміцин. Таблетки кларитроміцину зменшують абсорбцію зидовудину, тому варто дотримуватись 2-годинного інтервалу між застосуванням цих засобів.

Ламівудин. Помірне збільшення C_{\max} (28 %) зидовудину спостерігається при одночасному застосуванні з ламівудином, однак загальна концентрація (AUC) істотно не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику ламівудину.

Фенітоїн. Повідомлялось про 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.

Вальпроєва кислота, флуконазол або метадон. Показано, що при сумісному застосуванні із зидовудином збільшується його AUC з відповідним зниженням кліренсу зидовудину. Оскільки дані обмежені, клінічна значущість цього явища невідома. Пацієнт повинен перебувати під пильним наглядом для виявлення ознак токсичності зидовудину.

Пробеніцид. За обмеженими даними, пробеніцид збільшує середній період напіввиведення та площу під кривою концентрація/час для зидовудину шляхом зменшення глюкуронізації. Ниркова екскреція глюкуроніду (можливо, і самого зидовудину) зменшується при наявності пробеніциду. Пацієнти, які отримують обидва ці препарати, повинні знаходитись під наглядом для виявлення ознак гематологічної токсичності.

Рибавірин. Загострення анемії, пов'язане із застосуванням рибавірину, спостерігалось у хворих, які приймали зидовудин у складі комплексного лікування ВІЛ, хоча точний механізм цього явища залишається нез'ясованим. Тому не рекомендується суміщати рибавірин та зидовудин. Лікар повинен замінити зидовудин іншим препаратом у складі комбінованої антиретровірусної терапії, якщо така вже призначена. Це особливо важливо для пацієнтів з відомою зидовудиніндукованою анемією в анамнезі.

Рифампіцин. За обмеженими даними, поєднане застосування зидовудину та рифампіцину зменшує AUC зидовудину на 48 % \pm 34 %. Це може спричинити повну або часткову втрату ефективності зидовудину. Сумісного застосування зидовудину та рифампіцину слід уникати (див. розділ «Особливості застосування»), проте клінічне значення цього явища невідоме.

Ставудин. Зидовудин може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилування ставудину при одночасному призначенні обох медичних препаратів. Тому ставудин не рекомендується поєднувати із зидовудином.

Інші взаємодії. Інші активні речовини, серед яких аспірин, кодеїн, морфін, метадон, індометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофібрат, дапсон та ізопринозин (перелік не обмежується лише цими препаратами), можуть впливати на метаболізм зидовудину шляхом конкурентного пригнічення глюкуронізації або прямого пригнічення печінкового мікросомального метаболізму. Тому потрібно мати на увазі можливість взаємодії при призначенні цих медичних препаратів, особливо для довготривалого лікування, у комбінації з зидовудином.

Спільне застосування, здебільшого в гострих випадках, з потенційно нефротоксичними або мієлосупресивними препаратами (наприклад із системним пентамідином, дапсоном, піриметаміном, ко-тримоксазолом, амфотерицином, флуцитозином, ганцикловіром, інтерфероном, вінкристином, вінбластином і доксорубіцином) також може збільшувати ризик побічної дії зидовудину. Коли спільне застосування цих медичних препаратів необхідне, слід ретельно контролювати функцію нирок і гематологічні параметри, у разі необхідності зменшувати дозу одного або декількох препаратів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність. Даних про вплив зидовудину на жіночу фертильність немає. Встановлено, що зидовудин не впливає на кількість, морфологію та рухливість сперматозоїдів у чоловіків.

Вагітність. Було встановлено, що зидовудин проникає крізь плаценту у людини. Згідно з обмеженими даними щодо застосування зидовудину під час вагітності, приймати препарат до 14-го

тижня вагітності можна лише тоді, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

Існують повідомлення про помірне транзиторне підвищення рівня сироваткового лактату, що може бути наслідком мітохондріальної дисфункції у новонароджених і немовлят, на яких мали вплив інгібітори зворотної транскриптази нуклеозидів під час внутрішньоутробного періоду або під час пологів. Клінічне значення цього невідоме. Є також поодинокі повідомлення про затримку розвитку, напади та інші неврологічні захворювання. Однак причинний взаємозв'язок між цими випадками та впливом інгібіторів зворотної транскриптази нуклеозидів під час внутрішньоутробного періоду або під час пологів не встановлений. Ці дані не впливають на існуючі рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів при лікуванні вагітних з метою запобігання вертикальній трансмісії ВІЛ.

Трансмісія від матері до плода. Застосування зидовудину жінкам з терміном вагітності більше 14 тижнів і подальше лікування новонароджених сприяли значному зменшенню рівня трансмісії ВІЛ від матері до плода (23 % у плацебо-групі порівняно з 8 % у групі, яка лікувалась препаратом). Пероральна терапія зидовудином починалась між 14-м і 34-м тижнем вагітності і тривала до початку пологів. Під час пологів зидовудин застосовувався внутрішньовенно. Новонароджені отримували зидовудин до досягнення віку 6 тижнів. Немовлятам, які не могли перорально приймати препарат, його призначали внутрішньовенно.

За даними Таїландського дослідження CDC, застосування лише пероральної форми препарату з 36 тижні вагітності до початку пологів зменшувало рівень трансмісії ВІЛ від матері до плода з 19 % у плацебо-групі до 9 % у групі, що отримувала препарат. У цьому дослідженні ніхто з матерів не годував дитину груддю. Дані цих досліджень демонструють, що короткотривалий курс лікування менш ефективний, ніж довготривалий.

Віддалені результати впливу зидовудину на плід та немовля невідомі. З огляду на дані досліджень канцерогенності та мутагенності на тваринах, ризик канцерогенезу в людини не може бути виключений. Важливість цих даних відносно інфікованих і неінфікованих немовлят, яких лікують зидовудином, невідома. Однак вагітні, які вирішують лікуватися зидовудином, повинні знати про це.

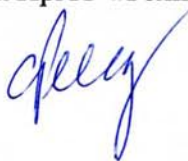
Годування груддю. Експерти охорони здоров'я рекомендують ВІЛ-інфікованим жінкам по можливості утримуватися від годування груддю, щоб запобігти передачі ВІЛ. Після застосування одноразової дози зидовудину 200 мг (20 мл) ВІЛ-інфікованими жінками середня концентрація препарату в грудному молоці та сироватці крові була приблизно однаковою. Враховуючи, що зидовудин і вірус потрапляють у грудне молоко, жінкам, які приймають препарат, не рекомендується годувати дітей груддю.

Для деяких хворих з опортуністичними інфекціями, які отримують зидовудин, доцільне профілактичне призначення їм антимікробних препаратів. Така профілактика може включати ко-тримоксазол, пентамідин у вигляді аерозолу, піриметамін та ацикловір. Обмежені дані свідчать, що при одночасному застосуванні цих препаратів не спостерігається збільшення частоти розвитку побічних реакцій на зидовудин.

Просимо Вас враховувати вищевказану інформацію при призначенні та застосуванні лікарського засобу **ЗИДОВУДИН**, розчин оральний, 10 мг/мл, по 200 мл у банці, по 1 банці разом зі шприцом місткістю 10 мл у пачці з картону, заявник/виробник ПрАТ «Технолог».

Генеральний директор

Вик.: Уповноважена особа з фармаконагляду



Ренський С.О.

Нехай І.Г.

04744 403 09

Моб. +380 50 448 76 51