

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ.

№ UA/15628/01/01
від 24.11.2016

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЗИДОВУДИН капсули 100мг & 250мг

Відпуск тільки за рецептом

1. Назва лікарського засобу:

Зидовудин капсули 100 мг

Зидовудин капсули 250 мг

2. Якісний та кількісний склад:

Кожна капсула містить зидовудину 100 мг/250 мг

Допоміжні речовини, дивіться розділ 6.1.

3. Лікарська форма.

Капсули по 100 мг: із кришечкою білого кольору, корпус білого кольору, маркування капсули кришечка: 'D', корпус: '01'

Капсули по 250 мг: із кришечкою білого кольору, корпус білого кольору, маркування капсули кришечка: 'D', корпус: '73'

4. Клінічні характеристики.

4.1. Показання до застосування.

Пероральні форми препарату Зидовудин застосовуються для лікування ВІЛ-інфекції у складі комбінованої антиретровірусної терапії у дорослих та дітей.

Зидовудин капсули застосовуються для хіміопрофілактики у ВІЛ-позитивних вагітних жінок під час вагітності (вагітність понад 14 тижнів) з метою запобігання передачі вірусу від матері до плода.

4.2. Спосіб застосування та дози.

Дозування у дорослих:

Рекомендована доза зидовудин капсули в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами становить 500-600 мг/добу в два або три прийоми.

Дозування у дітей:

3 місяці - 12 років:

Рекомендована доза зидовудин капсули становить 360 - 480 мг/ м² на добу, в 3 або 4 прийоми в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. Максимальна доза не повинна перевищувати 200 мг кожні 6 годин.

< 3 місяці:

Зидовудин у формі капсул не рекомендується для цієї вікової групи.

Дозування для профілактики передачі інфекції від матері до плода:

Було встановлено, що ефективним є наступний режим дозування зидовудину.

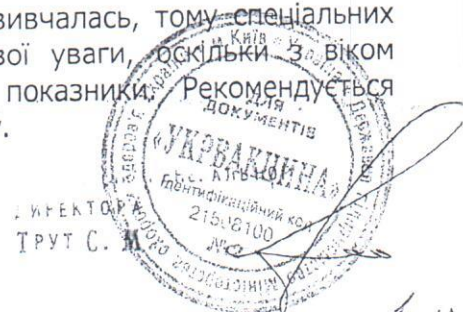
Рекомендована доза препарату для вагітних (вагітність понад 14 тижнів) – 500 мг/день перорально (100 мг 5 разів на день) до початку пологів.

Корекція дозування у пацієнтів із гематологічними побічними реакціями.

При зниженні рівня гемоглобіну крові до 7,5 г/дл - 9 г/дл (4,65 ммоль/л - 5,59 ммоль/л) та зменшенні кількості нейтрофільних гранулоцитів до 0,75 – 1,0 x 10⁹/л (дивись 4.3 Протипоказання та 4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при використанні).

Хворі літнього віку, дозування:

Фармакокінетика зидовудину у хворих старше 65 років не вивчалась, тому спеціальних даних немає. Проте ця група пацієнтів потребує особливої уваги, оскільки з віком погіршується функція нирок і змінюються гематологічні показники. Рекомендується відповідний контроль перед і під час застосування зидовудину.



111

Лактоацидоз: При застосуванні нуклеозидних аналогів пов'язаний з лактатацидозом, зазвичай асоціюються з гепатомегалією і печінковим стеатозом. До ранніх симптомів (симптоматична гіперлактатемія) відносяться доброякісні гастроентерологічні симптоми (нудота, блювота і біль в животі), неспецифічне нездужання, втрата апетиту, втрата маси тіла, респіраторні симптоми (швидке і/або глибоке дихання) або неврологічні симптоми (включаючи рухову слабкість).

Лактоацидоз має високу летальність і може асоціюватися з панкреатитом, печінковою або нирковою недостатністю. Лактоацидоз виникає зазвичай після декількох місяців лікування. У разі появи симптоматичної гіперлактатемії і метаболічного ацидозу/лактатацидозу, прогресуючої гепатомегалії або швидкого підвищення рівня амінотрансфераз лікування нуклеозидними аналогами слід припинити.

З обережністю слід призначати аналоги нуклеозидів для лікування пацієнтів (особливо жінок з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювань печінки і печінкового стеатозу (включаючи деякі медичні препарати і алкоголь). Особливий ризик мають пацієнти, ко-інфіковані гепатитом С, які отримують альфа-інтерферон і рибаверин. Пацієнтам, які мають підвищений ризик, необхідно подальше медичне спостереження.

Мітохондріальна токсичність: Було продемонстровано, що нуклеотидні і нуклеозидні аналоги *in vitro* і *in vivo* викликають мітохондріальні порушення різного ступеня. Були повідомлення про мітохондріальні дисфункції у ВІЛ-негативних немовлят, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів у внутрішньоутробний або в постнатальний період. Серед побічних реакцій головним чином повідомлялося про гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпідемія). Ці явища часто мали тимчасовий характер. Часто повідомлялося про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, судоми, аномальна поведінка). Неврологічні порушення є минущими, або вони є постійними, поки невідомо. Будь-яка дитина, навіть з ВІЛ-негативним статусом, яка зазнала впливу нуклеозидних або нуклеотидних аналогів в утробі, вимагає клінічного і лабораторного спостереження, а в разі появи відповідних симптомів - повного дослідження на можливе виникнення мітохондріальних дисфункцій. Ці дані не впливають на існуючі рекомендації щодо застосування антиретровірусної терапії вагітним жінкам для запобігання вертикальної трансмісії ВІЛ.

Ліподистрофії: Перерозподіл/накопичення жирових відкладень на тілі, включаючи ожиріння центрального генезу, збільшення жирових відкладень у дорсоцервікальних ділянках та їх зменшення на кінцівках і 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 антиретровірусну терапію.

У той час, як і при застосуванні всіх препаратів класу інгібіторів протеаз та інгібіторів зворотної транскриптази нуклеозидів можливе виникнення одного або більше специфічних побічних симптомів, які в цілому можуть бути віднесені до явищ ліподистрофії, існують дані, що ризик їх виникнення при застосуванні різних препаратів цієї групи різний.

Крім того, ліподистрофічний синдром має поліетіологічний характер, де має значення, наприклад, стан ВІЛ-інфекції, вік пацієнта, тривалість антиретровірусної терапії грають важливу роль і можуть мати синергічний ефект.

Довготривалі наслідки вищезазначених побічних дій в даний час не відомі.

При клінічному обстеженні слід звертати увагу на фізичні ознаки перерозподілу жирових відкладень, визначати рівень ліпідів сироватки та глюкози крові. Лікування порушення в розподілі ліпідів слід проводити в клініці (дивись розділ 4.8 Побічні реакції).

Захворювання печінки: Безпека і ефективність зидовудину не було встановлено у пацієнтів з тяжким захворюванням печінки.

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, що приймають комбіновану антиретровірусну терапію, мають підвищений ризик розвитку важких і потенційно летальних побічних ефектів з боку печінки. У разі спільного застосування з іншими антивірусними препаратами для лікування гепатиту В і С слід звернутися до відповідної інструкції для медичного застосування цих препаратів.



Хворі з вже існуючими печінковими дисфункціями, включаючи хронічний гепатит, мають підвищений ризик порушення функції печінки при комбінованій антиретровірусній терапії і потребують медичного нагляду. У разі появи ознак ускладнення хвороб печінки у таких пацієнтів слід розглянути можливість перерви або припинення лікування (дивись розділ 4.2).

Хворих необхідно застерегти щодо одночасного самостійного застосування препарату з іншими медикаментами (дивись розділ 4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії).

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

Використання у літніх людей та у хворих з нирковою або печінковою недостатністю: дивись розділ 4.2 Спосіб застосування та дози.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

За обмеженими даними, поєднане застосування зидовудину та рифампіцину зменшує AUC зидовудину на $48\% \pm 34\%$, проте клінічне значення цього явища невідоме (дивись розділ 4.4 Особливості застосування).

Зидовудин в комбінації з рибавірином або ставудином, за даними *in vitro*, є антагоністом. Спільне застосування рибавірину або ставудину з зидовудином слід уникати (дивись розділ 4.4 Особливості застосування).

Пробенецид збільшує AUC зидовудину на 106% (в діапазоні від 100 до 170%). У пацієнтів, які отримують обидва препарати слід ретельно контролювати гематологічну токсичність. 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.

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.

Фармакокінетичні дослідження при спільному введенні зидовудину і атоваквону показали зниження кліренсу зидовудину після перорального прийому, що приводить до $35\% \pm 23\%$ збільшення AUC зидовудину в плазмі. З огляду на обмежені дані, клінічне значення невідоме.

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.

Спільне застосування, здебільшого в гострих випадках, з потенційно нефротоксичними або міелосупресивними 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.

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

Зидовудин елюїнується головним чином шляхом кон'югації у печінці до неактивного глюкуронідного метаболіту. Активні речовини, що також елюїнуються шляхом печінкового метаболізму, особливо через глюкуронізацію, потенційно можуть затримувати метаболізм зидовудину. Взаємодії, описані нижче, не є вичерпними, але становлять 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 його глюкуронідного метаболіту (AUC зидовудину збільшується на 33 % і

ДИРЕКТОР
ТРУТ С. М.



пик концентрації глюкуроніду у плазмі зменшується на 600 мг/день протягом 3 тижнів лікування атоваквоном гострої пневмонії, викликаній *Pneumocystis carinii*, у край поодиноких випадках може збільшитись частота побічних ефектів, пов'язаних із високим 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) суттєво не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику ламівудину.

Фенітоїн: повідомлялося про низький рівень фенітоїну у 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.

Пробенецид: за обмеженими даними, пробенецид збільшує середній період напіввиведення та площу під кривою «концентрація/час» для зидовудину шляхом зменшення глюкуронізації. Ниркова екскреція глюкуроніду (можливо, і самого зидовудину) зменшується у присутності пробенециду.

Рифампіцин: за обмеженими даними, спільне застосування зидовудину та рифампіцину зменшує AUC зидовудину на $48 \% \pm 34 \%$, проте клінічне значення цього явища невідоме.

Ставудин: зидовудин може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилювання ставудину при одночасному застосуванні обох медичних препаратів. Тому ставудин не рекомендується поєднувати із зидовудином.

Інші взаємодії: інші активні речовини, серед яких – ацетил саліцилова кислота, 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 хронічного лікування, в комбінації з зидовудином.

Сумісне застосування, переважно в гострих випадках, з потенційно нефротоксичними або мієлосупресивними препаратами (наприклад, із 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 є необхідним, слід ретельно контролювати функцію нирок і гематологічні параметри, у разі необхідності – зменшувати дозу одного або кількох препаратів.

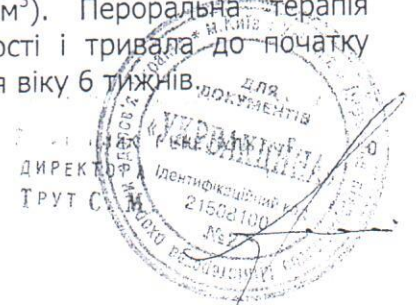
Оскільки деякі хворі, які отримують зидовудин, можуть страждати від опортуністичних інфекцій, може бути доцільним профілактичне призначення антимікробних препаратів. Така профілактика може включати ко-тримоксазол, пентамідин у вигляді аерозолу, піриметамін та ацикловір. Обмежені дані клінічних досліджень свідчать, що при одночасному застосуванні з цими препаратами не спостерігається збільшення частоти розвитку побічних реакцій на зидовудин. **Таблетки кларитроміцину зменшують абсорбцію зидовудину.**

4.6 Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність:

Застосування зидовудину жінкам з терміном вагітності більше 14 тижнів і подальше лікування новонароджених сприяли значному зменшенню рівня трансмісії ВІЛ від матері до плода.

За даними США контрольоване плацебо дослідження показало, що застосування лише пероральної форми препарату зменшувало рівень трансмісії ВІЛ від матері до плода приблизно на 70%. У цьому дослідженні, вагітні жінки мали рівень CD4 клітин від 200 до $1818/\text{мм}^3$ (середній показник групи при лікуванні $560/\text{мм}^3$). Пероральна терапія зидовудином розпочиналась між 14-м і 34-м тижнем вагітності і тривала до початку пологів. Новонароджені отримували зидовудин після досягнення віку 6 тижнів.



Віддалених даних про вплив зидовудину на плід та немовля немає. Результати досліджень канцерогенності та мутагенності на тваринах, ризик канцерогенезу в людини не може бути виключений (дивись розділ 5.3 Доклінічні дані про безпеку). Важливість цих даних відносно інфікованих і неінфікованих немовлят, які лікуються зидовудином, невідома. Однак вагітні, які вирішують лікуватися зидовудином, мають знати про це. Враховуючи обмежені дані про сумісне використання зидовудину капсул під час вагітності, зидовудин капсули слід використовувати тільки до 14-го тижня вагітності, коли потенційна користь для матері і плоду переважають ризики. Дослідження у вагітних щурів і кроликів, які отримували зидовудин перорально в дозах до 450-500 мг/кг/добу відповідно протягом основного періоду органогенезу не виявили жодних ознак тератогенності. Однак, було статистично значуще збільшення плода при дослідженні у щурів, від 150 до 450 мг/кг/день і кроликів, які отримували 500 мг/кг/добу.

Окреме дослідження, опубліковане згодом виявило, що у щурів, які отримували дозу 3000 мг/кг/добу, що дуже близько до летальної дози (3683 мг/кг), викликало помітне збільшення материнської токсичності і збільшення частоти вад розвитку плоду.

Відсутні дані тератогенного впливу в дослідженнях, при лікуванні у більш низьких дозах (600 мг/кг/добу або менше).

Фертильність:

Зидовудин не порушує фертильність чоловіків або жінок у щурів, які отримували перорально дози до 450 мг/кг/добу. Даних про вплив зидовудину на жіночу фертильність немає. Встановлено, що зидовудин не впливає на кількість, морфологію та рухливість сперматозоїдів у чоловіків.

Лактація:

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

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

З даних фармакології активної речовини не впливає можливість будь-якого шкідливого впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Але, незважаючи на це, слід завжди мати на увазі загальний стан пацієнта та профіль побічних ефектів препарату при вирішенні питання про можливість виконання цих видів діяльності.

4.8 Побічні реакції.

Характер побічної дії у дітей та дорослих подібний. На фоні лікування зидовудином спостерігаються часто: анемія (що може потребувати гемотрансфузій), нейтропенія та лейкопенія. Частіше це зустрічається при застосуванні високих доз (1200-1500 мг на добу) та у пацієнтів з розвинутими стадіями ВІЛ (особливо при поганому резерві кісткового мозку до початку лікування), переважно у хворих з кількістю CD4 клітин менше 100/мм³. У зв'язку з цими побічними ефектами може виникнути необхідність у зменшенні дози або відміні терапії (дивись розділ 4.4 Особливості застосування). Частота нейтропенії збільшується також у пацієнтів, у яких на початку лікування зидовудином була зменшена кількість нейтрофілів, гемоглобіну та рівень вітаміну B₁₂ у сироватці крові.

При застосуванні нуклеозидних аналогів можливі випадки лактоацидозу, інколи летальні, асоційовані з тяжкою гепатомегалією та печінковим стеатозом (див. розділ 4.4 Особливості застосування).

Комбінована антиретровірусна терапія асоційована з перерозподілом (ліподистрофія) жирових відкладень на тілі у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, включаючи зменшення периферичних та підшкірних жирових відкладень на обличчі, збільшення інтраабдомінальних та вісцеральних жирових відкладень, гіпертрофію молочних залоз та кумуляцію жиру у дорсоцервікальних ділянках («горб бізона»).

Комбінована антиретровірусна терапія асоційована з метаболічними порушеннями, такими як гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, інсулінрезистентність, гіперглікемія та гіперлактатемія (див. розділ 4.4 Особливості застосування).



були повідомлення про побічні реакції під час терапії зидовудиною окремо, так і в комбінації. Для багатьох із цих реакцій залишається нез'ясованим, чи пов'язані вони із застосуванням зидовудину або широкого спектра інших препаратів, які застосовуються при лікуванні ВІЛ-хвороб, чи є результатом самої хвороби. Зменшення дози зидовудин капсули може бути виправдане в даних умовах. На фоні лікування зидовудином спостерігаються нижченаведені побічні ефекти. Частота виникнення побічних ефектів класифікується за такою схемою: дуже часто (більше 10%), часто (1-10%), нечасто (0,1-1%), рідко (0,01-0,1%), дуже рідко (менше 0,01%).

Кров і лімфатична система.

Часто: анемія, нейтропенія та лейкопенія;

Нечасто: тромбоцитопенія та панцитопенія з гіоплазією кісткового мозку;

Рідко: істинна еритроцитарна анемія;

Дуже рідко: апластична анемія.

Метаболізм і розлади травлення.

Рідко: лактоацидоз, анорексія при відсутності гіпоксемії.

Психічні розлади.

Рідко: неспокій, депресія.

Нервова система.

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

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

Серцево-судинна система.

Рідко: кардіоміопатія.

Дихальна система.

Нечасто: задишка.

Рідко: кашель.

Шлунково-кишковий тракт.

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, біль у животі, діарея.

Нечасто: метеоризм.

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

Гепатобіліарна система.

Часто: підвищення рівня печінкових ферментів і білірубину.

Рідко: печінкові розлади, наприклад, тяжка гепатомегалія зі стеатозом.

Шкіра.

Нечасто: висип, свербіж.

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

Опорно-руховий апарат.

Часто: міалгія.

Нечасто: міопатія.

Нирки та сечовидільна система.

Рідко: часте сечовиділення.

З боку репродуктивної системи і розлади молочної залози.

Рідко: Гінекомастія

Загальні розлади.

Часто: погане самопочуття.

Нечасто: пропасниця, генералізований біль, астенія.

Рідко: озноб, біль у грудях, грипоподібний синдром.

За даними клінічних досліджень обох плацебоконтрольованих груп, частота виникнення нудоти та інших частих побічних ефектів суттєво зменшується після кількох тижнів терапії зидовудином.

Побічні ефекти при попередженні материнсько-ембріональної трансмісії.

У плацебоконтрольованому дослідженні зидовудин у рекомендованих дозах добре переносився вагітними. Частота побічних ефектів була такою ж, як і в групі, що



отримувала плацебо. Проте, існує тенденція до легкого і постійного збільшення ваги, що вимагає проводити лікування жінок до пологів.

4.9 Передозування.

Симптоми і ознаки:

Специфічних симптомів або ознак гострого передозування зидовудину, окрім тих, що перелічені у розділі «Побічні реакції» (стомлюваність, головний біль, блювання, поодинокі випадки гематологічних змін), немає. За повідомленням про прийом пацієнтом невідомої кількості зидовудину, рівні зидовудину в крові більш ніж 17 грам перевищували нормальні терапевтичні рівні, але при цьому не спостерігалось ніяких клінічних, біохімічних або гематологічних наслідків.

Лікування:

У разі передозування (дивись розділ 4.8 Побічні реакції) необхідно ретельно обстежити пацієнта з метою виявлення ознак інтоксикації та призначити відповідну підтримуючу терапію.

Гемодіаліз і перитонеальний діаліз незначно впливають на виведення зидовудину, але прискорюють виведення його глюкуронідного метаболіту.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.

5.1 Фармакологічні властивості.

Фармакологічна група - аналог нуклеозиду - Код АТС J05A F01

Механізм дії.

Зидовудин – противірусний препарат, конкурентний блокатор зворотної транскриптази. Селективно інгібує реплікацію вірусної ДНК.

Як в інфікованих, так і в неінфікованих клітинах зидовудин піддається фосфорилуванню з утворенням монофосфатного похідного. Дана реакція каталізується клітинною тимідинкіназою. Після цього монофосфат зидовудину фосфорилується до дифосфата, потім до трифосфата (реакції каталізуються клітинною тимідинкіназою і неспецифічними кіназами, відповідно). Зидовудин-трифосфат діє як інгібітор і субстрат для зворотної транскриптази вірусу. Синтез вірусної ДНК блокується включенням зидовудин-монофосфату в її ланцюг, відбувається обрив ланцюга. Спорідненість зидовудин-трифосфату до зворотної транскриптази ВІЛ в 100 разів вище, ніж до клітинної ДНК-полімерази альфа.

Клінічна вірусологія:

Оцінка чутливості ВІЛ in vitro не є стандартизованим методом, і результати можуть варіювати через особливості методики. Є повідомлення про зниження чутливості ВІЛ до зидовудину in vitro у пацієнтів, які тривалий час отримували зидовудин. Крім того, на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції частота і ступінь зниження чутливості вірусу in vitro значно нижче, ніж на пізніх стадіях захворювання.

Зниження чутливості вірусів і поява резистентних до зидовудину штамів обмежує застосування монотерапії зидовудином. Зидовудин, особливо в поєднанні з ламівудином, а також диданозином або залцитабіном, значно знижує ризик прогресування захворювання і зменшує летальність. Використання інгібіторів протеази спільно з зидовудином і ламівудином забезпечує додаткові переваги, сповільнюючи прогресування захворювання і покращуючи показники виживаності, в порівнянні з комбінацією двох препаратів.

Показано, що комбінація зидовудину і ламівудину, а також дослідження in vitro продемонстрували, що ізоляти зидовудин-резистентних вірусів можуть стати зидовудин-чутливими при придбанні ними резистентності до ламівудину. Більш того, є дані, що комбінація зидовудину і ламівудину уповільнює розвиток резистентності до зидовудину у пацієнтів, які раніше не отримували антиретровірусну терапію.

Зидовудин може діяти адитивно або синергічно з іншими препаратами, що використовуються для лікування ВІЛ (ламівудин, диданозин і альфа-інтерферон), пригнічуючи реплікацію вірусу в культурі клітин. Однак комбінації трьох аналогів нуклеозидів або двох аналогів нуклеозидів і інгібітора протеаз більш ефективно пригнічують цитопатичні ефекти ВІЛ-1, в порівнянні з монотерапією або комбінацією двох препаратів.

ДИРЕКТОРА
ТРУТ С. М.



Стойкість до аналогів тимідину (до яких відносяться зидовудин, диданозин, абавірагин) охарактеризована і пов'язана з покрововим накопиченням специфічних мутацій (в 6 кодонах) в гені зворотної транскриптази ВІЛ (кодони 41, 67, 70, 210, 215 і 219). Віруси набувають фенотипичну резистентність до аналогів тимідину при поєднанні мутацій в кодонах 41 і 215 або при накопиченні від 4 до 6 мутацій. Дані мутації не викликають перехресну резистентність до інших аналогів нуклеозидів, що дозволяє застосовувати інші препарати інгібіторів зворотної транскриптази для подальшого лікування ВІЛ-інфекції.

Два види мутацій призводять до розвитку множинної лікарської стійкості. У першому випадку це мутації в кодонах 62, 75, 77, 116 і 151 зворотної транскриптази ВІЛ, у другому - мутація Т69S в поєднанні зі вставкою в положення 6-ої пари азотистих основ, відповідних цій позиції. Дані зміни призводять до розвитку фенотипичної резистентності до зидовудину, а також до інших нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Обидва види мутацій, що призводять до множинної лікарської стійкості, значно обмежують терапевтичні можливості при ВІЛ-інфекції.

Під час дослідження США АСТG076 застосування зидовудину жінкам зі строком вагітності понад 14 тижнів і подальше лікування новонароджених призвело до значного зменшення рівня трансмісії ВІЛ від матері до дитини (23% в плацебо-групі в порівнянні з 8% в групі, яка лікувалася зидовудином). Пероральну терапію зидовудином (100 мг п'ять разів на день) починали між 14-м і 34-м тижнем вагітності і продовжували до початку пологів. Під час пологів зидовудин застосовували внутрішньовенно. Новонароджені отримували зидовудин (2 мг/кг кожні 6 годин) по досягненні віку 6 тижнів. У короткий термін 1998 за даними Таїландського дослідження CDC, застосування тільки перорально зидовудину (300 мг два рази на день) з 36-го тижня вагітності до початку пологів зменшувало рівень трансмісії ВІЛ від матері до дитини з 19% в плацебо-групі до 9% в групі, що отримувала зидовудин. Ці дані, а також дані з опублікованого дослідження, що порівнює режими лікування вагітних (від 36 тижня вагітності) є менш ефективними, чим тривалі лікування вагітних (від 14-34 тижня вагітності) у зниженні трансмісії ВІЛ від матері до дитини.

5.2 Фармакокінетика.

Фармакокінетика у дорослих:

Зидовудин добре всмоктується в кишечнику. Для всіх досліджуваних дозувань біодоступність препарату становить 60-70%. При прийомі зидовудину в дозі 300 мг два рази на добу середні значення концентрацій в рівноважному стані у 16 досліджуваних пацієнтів складають: максимальна (C_{ssmax}) 8,57 (54%) мкмоль/л (2,29 мкг/мл), мінімальна (C_{ssmin}) 0,08 (96%) мкмоль/л (0,02 мкг/мл) і площа під кривою "концентрація-час" (AUC_{SS}) - 8,39 (40%) год * мкмоль/мл (2,24 год * мкг/мл).

Нирковий кліренс зидовудину значно перевищує кліренс креатиніну, що свідчить про значну роль канальцевої секреції.

Елімінація зидовудину здійснюється переважно в печінці за рахунок перетворення його в неактивний метаболіт (кон'югація в глюкуронід). 5'-глюкуронід зидовудину - це основний метаболіт препарату, який визначається в плазмі крові і сечі. У вигляді 5'-глюкуроніду з сечею виводиться 50-80% дози препарату.

Є обмежені дані щодо фармакокінетики зидовудину у хворих з нирковою або печінковою недостатністю (див. 4.2 Дозування і спосіб введення). Відсутні дані, стосовно фармакокінетики зидовудину у літніх людей.

Фармакокінетика у дітей:

У дітей старше 5-6 місяців фармакокінетичний профіль зидовудину не відрізняється від фармакокінетичного профілю дорослих. Зидовудин добре всмоктується в кишечнику. Для всіх досліджуваних дозувань біодоступність препарату становила 60-74% (середнє значення - 65%). Рівні C_{ssmax} були 4.45 мкмоль (1.19 мкг/мл) після введення дози зидовудину 120 мг/м² площі поверхні тіла і 7.7 мкмоль (2.06 мкг/мл) після дози 180 мг/м² площі поверхні тіла. Дози 180 мг/м² по чотири рази в день у дітей справили швидку системну експозицію (24 години AUC 40,0 год* мкмоль або 10,7 год* мкг/мл), у дорослих доза 200 мг шість разів на добу (40,7 год* мкмоль або 10,9 год* мкг/мл). Основним метаболітом є 5'-глюкуронід. Нирковий кліренс зидовудину значно перевищує кліренс креатиніну, що свідчить про значну роль канальцевої секреції.



Дані про фармакокінетику препарату у новонароджених та дітей з новонароджених зниження глюкуронізації зидовудину, що супроводжується збільшенням біодоступності, зниженням кліренсу і більш тривалим періодом напіввиведення препарату, виражене в меншій мірі, ніж у дітей в віці 14 днів. У більш старшому віці фармакокінетика зидовудину у дітей не відрізняється від фармакокінетики у дорослих.

Фармакокінетика під час вагітності:

Було проведено дослідження восьми жінок в третьому триместрі вагітності. У вагітних жінок накопичення препарату не спостерігалось, і фармакокінетика зидовудину не відрізнялась від фармакокінетики у невагітних. Відповідно до пасивного механізму проходження препарату через плаценту, плазмові концентрації зидовудину у новонароджених були рівні концентрації препарату в крові матерів під час пологів.

Розподіл:

У дорослих середнє співвідношення концентрації зидовудину у спинномозковій рідині та плазмі через 2-4 години становить приблизно 0,5. Зидовудин проникає через плаценту і визначається в амніотичній рідині і в крові плоду. Зидовудин також визначається в спермі та в грудному молоці.

У дітей середнє співвідношення концентрацій зидовудину в плазмі та цереброспинальній рідині через 0,5-4 години після перорального прийому препарату становить 0,52-0,85. Зв'язування з білками плазми є відносно низьким (від 34 до 38%) й лікарська взаємодія за участю зв'язування, переміщення не відбувається.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Мутагенність:

Ознак мутагенної дії при застосуванні зидовудину не виявлено (тест Еймса). Однак зидовудин надавав слабку мутагенну дію на моделі клітин лімфоми у мишей і дав позитивний результат в тесті трансформації клітин *in vitro*. При повторному застосуванні доз зидовудину всередину кластогенний ефект спостерігався в дослідженні *in vitro* в лімфоцитах людини та *in vivo* досліджень мікроядер слизової у щурів і мишей. Цитогенетичні дослідження на щурах в природних умовах не показали пошкоджень хромосом. Вивчення лімфоцитів периферичної крові одинадцяти хворих на СНІД показали більш високу частоту розривів хромосом у тих, хто отримував зидовудин, ніж у тих, хто не приймав. Пілотне дослідження показало, що зидовудин вбудовується в лейкоцит ядерної ДНК дорослих, включаючи вагітних жінок, які приймають зидовудин як засіб для лікування інфекції ВІЛ-1, або для профілактики передачі вірусу від матері до дитини. Зидовудин також вбудовується в ДНК лейкоцитів крові пуповини немовлят при лікуванні зидовудином матерів. При застосуванні зидовудину всередину в трьох різних дозах в окремих групах експериментальних тварин спостерігалися окремі випадки розвитку сквамозно-клітинних карцином і папілом. Однак можливість прогнозування ефектів у людини на підставі дослідження канцерогенності у експериментальних тварин невизначена, тому клінічне значення отриманих даних неясно.

Канцерогенність:

Тривале безперервне застосування високих доз зидовудину у дорослих гризунів призводить до розвитку неметастазуючих плоскоклітинних пухлин піхви у самок. У гризунів препарат виводиться з сечею в незміненому вигляді і при сечовипусканні потрапляє в піхву. Тому пухлини піхви можуть бути результатом місцевої дії зидовудину при тривалому контакті зі слизовою. На користь цієї гіпотези говорить розвиток плоскоклітинного раку піхви при інтравагінальному введенні зидовудину гризунам. У людини з сечею виводяться тільки метаболіти зидовудину. Збільшення частоти пухлин інших локалізацій у дорослих гризунів не відзначено.

Два дослідження Національним інститутом раку США канцерогенної дії зидовудину при проникненні через плаценту, проведені у мишей, дали різні результати. В одному дослідженні мишам в останній третині вагітності протягом 12-18 днів давали зидовудин в дуже високих дозах (420 мг/кг маси тіла). Ці дози наближалися до максимальних, при перевищенні яких спостерігається загибель зародків. У потомства мишей, які отримували під час вагітності високі дози зидовудину, протягом 12 місяців спостерігалось статистично значуще збільшення числа пухлин легенів, печінки і жіночих статевих органів; крім того, було виявлено, що зидовудин вбудовується в структуру ДНК багатьох тканин.



новонародженого мишеняти, хоча і не було виявлено чіткого зв'язку між розвитком пухлин. У другому дослідженні вагітним мишам давали зидовудин за кількома схемами. Добові дози зидовудину у мишей були 40 мг/кг протягом 24 місяців з початком експозиції пренатально на 10 день гестації. Частині мишенят, народжених цими самками, також давали зидовудин в різні періоди життя. Серед потомства мишей, які брали участь у другому дослідженні, зростання числа пухлин спостерігалось тільки у тих мишей, яким давали зидовудин; у них також відзначалися пухлини піхви. Комісія прийшла до висновку, що користь від призначення зидовудину, який знижує ризик трансплацентарного зараження ВІЛ майже значно перевершує теоретичний ризик канцерогенної дії при проникненні через плаценту. Крім того, комісія рекомендувала тривале спостереження за дітьми, чиї матері приймали зидовудин або інші антиретровірусні препарати під час вагітності, для своєчасного виявлення побічних ефектів. У дітей, чиї матері отримували зидовудин під час вагітності, не було виявлено жодного новоутворення. Ці дані обнадіюють, проте спостереження було недостатньо тривалим і, перш ніж зробити висновок про відсутність канцерогенної дії у зидовудину, потрібно почекати, поки ці діти подорослішають.

6. Фармацевтичні характеристики

6.1 Допоміжні речовини

вміст капсули: мікрокристалічна целюлоза, прежелатинизований крохмаль, натрію крохмаль гліколят, магнію стеарат.

оболонка капсули: желатин, лаурилсульфат натрію і діоксид титану

Склад суміші для маркування капсул: шелак, пропіленгліколь, гідроксид калію і заліза оксид чорний.

6.2 Несумісність

Не виявлено

6.3 Термін придатності

36 місяців.

6.4. Умови зберігання:

Не зберігати вище 30 ° С. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати в щільно закритій тарі.

6.5. Упаковка.

100мг: Блістери і контейнери з ПЕНТ по 100 капсул.

250мг: Блістери по 40 і контейнери з ПЕНТ по 100 капсул.

6.6 Інструкція при транспортуванні

Особливих вимог не потребує.

7 ВЛАСНИК ДОЗВОЛУ НА МАРКЕТИНГ:

Компанія Ауробіндо Фарма Лімітед
Плот № 2, Майтри Віхар
Амеерпет, Хайдарабад - 500 038
Андра Прадеш
Індія

8 ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ : 21.04.2009.

Зидовудин капсули по 100мг

NDC 65862-107-01

NAFDAC Реєстр. №: A4-0254



Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ	до реєстраційного посвідчення
	№ <u>UA/15628/02/02</u>
	Від <u>24.11.2016</u>



SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
Zidovudine Capsules 100mg & 250mg
Rx Only

1 NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT

Zidovudine Capsules 100mg
Zidovudine Capsules 250mg

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains zidovudine 100mg/250mg
For excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

100mg capsule: White/white capsules with 'D' on cap and '01' on body.
250mg capsule: White/white capsules with 'D' on cap and '73' on body.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Zidovudine oral formulations are indicated in anti-retroviral combination therapy for Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and children.

Zidovudine capsule chemoprophylaxis is indicated for use in HIV-positive pregnant women (over 14 weeks of gestation) for prevention of maternal-foetal HIV transmission.

4.2 Posology and method of administration

Dosage in adults:

The usual recommended dose of zidovudine capsules in combination with other anti-retroviral agents is 500 or 600 mg/day in two or three divided dose.

Dosage in children:

3 months - 12 years:

The recommended dose of zidovudine capsules is 360 to 480 mg/m² per day, in 3 or 4 divided doses in combination with other antiretroviral agents. The maximum dosage should not exceed 200 mg every 6 hours.

<3 months:

The capsule dosage form is not recommended for this age group.

Dosage in the prevention of maternal-foetal transmission:

Although the optimal dosage schedule has not been identified the following dosage regimen has been shown to be effective. Pregnant women (over 14 weeks of gestation) should be given 500 mg/day orally (100 mg five times per day) until the beginning of labour.

Dosage adjustments in patients with haematological adverse reactions:

Dosage reduction or interruption of zidovudine capsules therapy may be necessary in patients whose haemoglobin level falls to between 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) and 9 g/dl (5.59 mmol/l) or whose neutrophil count falls to between 0.75 x 10⁹/l and 1.0 x 10⁹/l (see 4.3 Contraindications and 4.4 Special warnings and precautions for use)

Dosage in the elderly:

Zidovudine pharmacokinetics have not been studied in patients over 65 years of age and no specific data are available. However, since special care is advised in this age group due to age-associated changes such as the decrease in renal function and alterations in haematological parameters, appropriate monitoring of patients before and during use of zidovudine capsules is advised.

Dosage in renal impairment:

In patients with severe renal impairment, apparent zidovudine clearance after oral zidovudine administration was approximately 50% of that reported in healthy subjects with normal renal function. Therefore a dosage reduction to 300-400mg daily is recommended for patients with severe renal impairment with creatinine clearance ≤ 10ml/min. Haematological parameters and clinical response may influence the need for subsequent dosage adjustment. Haemodialysis and peritoneal dialysis have no significant effect on zidovudine elimination whereas elimination of the glucuronide metabolite is increased.

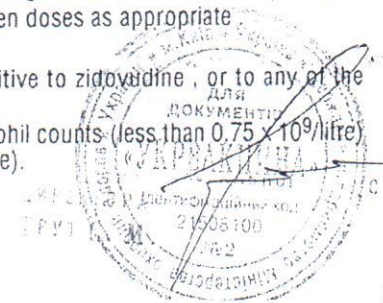
Dosage in hepatic impairment:

Data in patients with cirrhosis suggest that accumulation of zidovudine may occur in patients with hepatic impairment because of decreased glucuronidation. Dosage reductions may be necessary but, as there is only limited data available, precise recommendations cannot be made. If monitoring of plasma zidovudine levels is not feasible, physicians will need to monitor for signs of intolerance, such as the development of haematological adverse reactions (anaemia, leucopenia, neutropenia) and reduce the dose and/or increase the interval between doses as appropriate

4.3. Contraindications:

Zidovudine capsules are contra-indicated in patients known to be hypersensitive to zidovudine, or to any of the components of the formulations.

Zidovudine capsules should not be given to patients with abnormally low neutrophil counts (less than 0.75 x 10⁹/litre) or abnormally low haemoglobin levels (less than 7.5 g/decilitre or 4.65 mmol/litre).



4.4 Special warnings and precautions for use

Zidovudine capsules are not a cure for HIV infection and patients remain at risk of developing illnesses which are associated with immune suppression, including opportunistic infections and neoplasms. Whilst it has been shown to reduce the risks of opportunistic infections, data on the development of neoplasms, including lymphomas, are limited. The available data on patients treated for advanced HIV disease indicate that the risk of lymphoma development is consistent with that observed in untreated patients. In patients with early HIV disease on long-term treatment the risk of lymphoma development is unknown.

Zidovudine capsules should be administered under the supervision of a doctor with experience of treating patients with HIV infection or AIDS. An appropriate treatment procedure requires access to suitable facilities eg. for performing haematological monitoring investigations, including determination of viral load, CD4 lymphocytes and for provision of blood transfusions if necessary.

The concomitant use of rifampicin, ribavirin or stavudine with zidovudine should be avoided (see section 4.5 Interactions with other Medicaments and other forms of Interaction).

Haematological Adverse Reactions: Anaemia (usually not observed before six weeks of zidovudine capsules therapy but occasionally occurring earlier), neutropenia (usually not observed before four weeks' therapy but sometimes occurring earlier) and leucopenia (usually secondary to neutropenia) can be expected to occur in patients receiving zidovudine capsules. These occurred more frequently at higher dosages (1200-1500mg/day) and in patients with poor bone marrow reserve prior to treatment, particularly with advanced HIV disease.

Haematological parameters should be carefully monitored. For patients with advanced symptomatic HIV disease it is generally recommended that blood tests are performed at least every two weeks for the first three months of therapy and at least monthly thereafter. In patients with early HIV disease (where bone marrow reserve is generally good), haematological adverse reactions are infrequent. Depending on the overall condition of the patient, blood tests may be performed less often, for example every 1 to 3 months.

If the haemoglobin level falls to between 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) and 9 g/dl (5.59 mmol/l) or the neutrophil count falls to between $0.75 \times 10^9/l$ and $1.0 \times 10^9/l$, the daily dosage may be reduced until there is evidence of marrow recovery; alternatively, recovery may be enhanced by brief (2-4 weeks) interruption of zidovudine capsules therapy. Marrow recovery is usually observed within 2 weeks after which time zidovudine capsules therapy at a reduced dosage may be reinstated. In patients with significant anaemia, dosage adjustments do not necessarily eliminate the need for transfusions (see 4.3 Contra-indications).

Lactic acidosis: Lactic acidosis usually associated with hepatomegaly and hepatic steatosis has been reported with the use of nucleoside analogues. Early symptoms (symptomatic hyperlactatemia) include benign digestive symptoms (nausea, vomiting and abdominal pain), non-specific malaise, loss of appetite, weight loss, respiratory symptoms (rapid and/or deep breathing) or neurological symptoms (including motor weakness).

Lactic acidosis has a high mortality and may be associated with pancreatitis, liver failure, or renal failure. Lactic acidosis generally occurred after a few or several months of treatment.

Treatment with nucleoside analogues should be discontinued in the setting of symptomatic hyperlactatemia and metabolic/lactic acidosis, progressive hepatomegaly, or rapidly elevating aminotransferase levels. Caution should be exercised when administering nucleoside analogues to any patient (particularly obese women) with hepatomegaly, hepatitis or other known risk factors for liver disease and hepatic steatosis (including certain medicinal products and alcohol). Patients co-infected with hepatitis C and treated with alpha interferon and ribavirin may constitute a special risk.

Patients at increased risk should be followed closely.

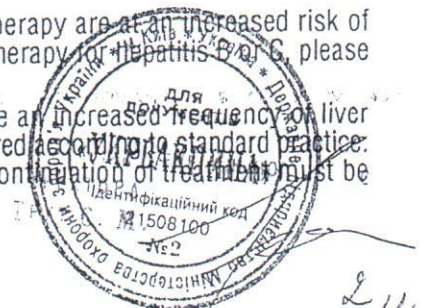
Mitochondrial toxicity: Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or post-natally to nucleoside analogues. The main adverse events reported are haematological disorders (anemia, neutropenia), metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). 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 recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Lipodystrophy: Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A connection between visceral lipomatosis and PIs and lipoatrophy and NRTIs has been hypothesised. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age, and with drug related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Consideration should be given to the measurement of fasting serum lipids and blood glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate (see section 4.8 Undesirable effects).

Liver disease: The safety and efficacy of zidovudine has not been established in patients with significant underlying liver disorders.

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

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 (see section 4.2).



Patients should be cautioned about the concomitant use of self-administered medications (see 4.5 Interactions with other medicaments and other forms of interaction).

Patients should be advised that zidovudine capsules therapy has not been proven to prevent the transmission of HIV to others through sexual contact or blood contamination.

Use in Elderly and in Patients with Renal or Hepatic Impairment: see 4.2 Posology and method of administration.

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

Limited data suggests that co-administration of zidovudine with rifampicin decreases the AUC (area under the plasma concentration curve) of zidovudine by $48\% \pm 34\%$. This may result in a partial loss or total loss of efficacy of zidovudine (see 4.4 Special warnings and precautions for use).

Zidovudine in combination with either ribavirin or stavudine are antagonistic in vitro. The concomitant use of either ribavirin or stavudine with zidovudine should be avoided (see 4.4 Special warnings and precautions for use). Probencid increases the AUC of zidovudine by 106% (range 100 to 170%). Patients receiving both drugs should be closely monitored for haematological toxicity.

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

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

In a pharmacokinetic study co-administration of zidovudine and atovaquone showed a decrease in zidovudine clearance after oral dosing leading to a $35\% \pm 23\%$ increase in plasma zidovudine AUC. Given the limited data available the clinical significance of this is unknown.

Valproic acid, fluconazole or methadone when co-administered with zidovudine have been shown to increase the AUC with a corresponding decrease in its clearance. As only limited data are available the clinical significance of these findings is unclear but if zidovudine is used

concurrently with either valproic acid, fluconazole or methadone, patients should be monitored closely for potential toxicity of zidovudine.

Concomitant treatment, especially acute therapy, with potentially nephrotoxic or myelosuppressive drugs (eg. systemic pentamidine, dapson, pyrimethamine, co-trimoxazole, 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.

Since some patients receiving zidovudine may continue to experience opportunistic infections, concomitant use of prophylactic antimicrobial therapy may have to be considered. Such prophylaxis has included co-trimoxazole, aerosolised pentamidine, pyrimethamine and aciclovir. Limited data from clinical trials do not indicate a significantly increased risk of adverse reactions to zidovudine with these drugs at doses used in prophylaxis. **Clarithromycin tablets reduce the absorption of zidovudine.**

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

The use of zidovudine capsules in pregnant women over 14 weeks of gestation, with subsequent treatment of their newborn infants, has been shown to significantly reduce the rate of maternal-foetal transmission of HIV based on viral cultures in infants.

The results from the pivotal U.S. placebo-controlled study indicated that zidovudine capsules reduced maternal-foetal transmission by approximately 70%. In this study, pregnant women had CD4 cell counts of 200 to 1818/mm³ (median in treated group 560/mm³) and began treatment therapy between weeks 14 and 34 of gestation and had no clinical indications for zidovudine therapy; their newborn infants received zidovudine until 6-weeks old.

A decision to reduce the risk of maternal transmission of HIV should be based on the balance of potential benefits and potential risk. Pregnant women considering the use of zidovudine capsules during pregnancy for prevention of HIV transmission to their infants should be advised that transmission may still occur in some cases despite therapy.

The efficacy of zidovudine to reduce the maternal-foetal transmission in women with previously prolonged treatment with zidovudine or other antiretroviral agents or women infected with HIV strains with reduced sensitivity to zidovudine is unknown.

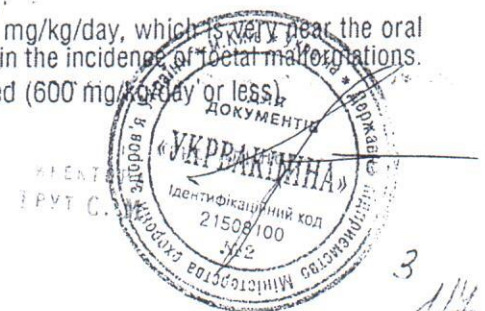
It is unknown whether there are any long-term consequences of in utero and infant exposure to zidovudine.

Based on the animal carcinogenicity / mutagenicity findings a carcinogenic risk to humans cannot be excluded (See 5.3 Preclinical safety data). The relevance of these findings to both infected and uninfected infants exposed to zidovudine is unknown. However, pregnant women considering using zidovudine capsules during pregnancy should be made aware of these findings.

Given the limited data on the general use of zidovudine capsules in pregnancy, zidovudine capsules should only be used prior to the 14th week of gestation when the potential benefit to the mother and foetus outweigh the risks. 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 foetal resorptions in rats given 150 to 450 mg/kg/day and in rabbits given 500 mg/kg/day.

A separate study, reported subsequently, found that rats given a dosage of 3000 mg/kg/day, which is very near the oral median lethal dose (3683 mg/kg), caused marked maternal toxicity and an increase in the incidence of foetal malformations.

No evidence of teratogenicity was observed in this study at the lower dosages tested (600 mg/kg/day or less).



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 capsules on human female fertility. In men, zidovudine capsules have not been shown to affect sperm count, morphology or motility.

Lactation:

Health experts recommend that women infected with HIV do not breast feed their infants in order to avoid the transmission of HIV. After administration of a single dose of 200 mg zidovudine to HIV-infected women, the mean concentration of zidovudine was similar in human milk and serum. Therefore, since the drug and the virus pass into breast milk it is recommended that mothers taking zidovudine capsules do not breast feed their infants.

4.7 Effects on ability to drive and use machines:

There have been no studies to investigate the effect of zidovudine capsules on driving performance or the ability to operate machinery. Furthermore, a detrimental effect on such activities cannot be predicted from the pharmacology of the drug. Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse event profile of zidovudine capsules should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects:

The adverse event profile appears similar for adults and children. The most serious adverse reactions include anaemia (which may require transfusions), neutropenia and leucopenia. These occurred more frequently at higher dosages (1200-1500mg/day) and in patients with advanced HIV disease (especially when there is poor bone marrow reserve prior to treatment), and particularly in patients with CD4 cell counts less than 100/mm³. Dosage reduction or cessation of therapy may become necessary (see 4.4 Special warnings and precautions for use).

The incidence of neutropenia was also increased in those patients whose neutrophil counts, haemoglobin levels and serum vitamin B₁₂ levels were low at the start of zidovudine capsules therapy.

Cases of lactic acidosis, sometimes fatal, usually associated with severe hepatomegaly and hepatic steatosis, have been reported with the use of nucleoside analogues (see 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients including the loss of peripheral and facial subcutaneous fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump).

Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia (see section 4.4 Special warnings and special precautions for use).

The following events have been reported in patients treated with zidovudine capsules. They may also occur as part of the underlying disease process or in association with other drugs used in the management of HIV disease. The relationship between these events and use of zidovudine capsules is therefore difficult to evaluate, particularly in the medically complicated situations which characterise advanced HIV disease. A reduction in dose or suspension of zidovudine capsules therapy may be warranted in the management of these conditions.

The adverse events considered at least possibly related to the treatment are listed below by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common (greater than 10%), common (1 - 10%), uncommon (0.1 - 1%), rare (0.01-0.1%) and very rare (less than 0.01%).

Blood and lymphatic system disorders

Common: Anaemia, neutropenia and leucopenia.

Uncommon: Thrombocytopenia and pancytopenia with marrow hypoplasia

Rare: Pure red cell aplasia

Very rare: Aplastic anaemia

Metabolism and nutrition disorders

Rare: Anorexia and lactic acidosis in the absence of hypoxaemia

Psychiatric disorders

Rare: Anxiety and depression

Nervous system disorders

Very common: Headache

Common: Dizziness

Rare: Insomnia, paraesthesia, somnolence, loss of mental acuity, convulsions

Cardiac disorders

Rare: Cardiomyopathy

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: Dyspnoea

Rare: Cough

Gastrointestinal disorders

Very common: Nausea

Common: Vomiting, abdominal pain, and diarrhoea

Uncommon: Flatulence

Rare: Oral mucosa pigmentation, taste disturbance and dyspepsia. Pancreatitis.

Hepatobiliary disorders

Common: Raised blood levels of liver enzymes and bilirubin

Rare: Liver disorders such as severe hepatomegaly with steatosis



Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: Rash and pruritis

Rare: Nail and skin pigmentation, urticaria and sweating

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Myalgia

Uncommon: Myopathy

Renal and urinary disorders

Rare: Urinary frequency

Reproductive system and breast disorders

Rare: Gynaecomastia

General disorders and administration site disorders :

Common: Malaise

Uncommon: Fever, generalised pain and asthenia

Rare: Chills, chest pain and influenza-like syndrome

The available data from both placebo-controlled and open-label studies indicate that the incidence of nausea and other frequently reported

clinical adverse events consistently decreases over time during the first few weeks of therapy with zidovudine capsules.

Adverse reactions with zidovudine capsules for the prevention of maternal-foetal transmission:

In a placebo-controlled trial, overall clinical adverse events and laboratory test abnormalities were similar for women in the zidovudine capsules and placebo groups. However, there was a trend for mild and moderate anaemia to be seen more commonly prior to delivery in the zidovudine treated women.

4.9 Overdose

Symptoms and signs:

No specific symptoms or signs have been identified following acute overdose with zidovudine apart from those listed as undesirable effects such as fatigue, headache, vomiting, and occasional reports of haematological disturbances. Following a report where a patient took an unspecified quantity of zidovudine with serum levels consistent with an overdose of greater than 17 grams there were no short term clinical, biochemical or haematological sequelae identified.

Treatment:

Patients should be observed closely for evidence of toxicity (See 4.8 Undesirable effects) and given the necessary supportive therapy.

Haemodialysis and peritoneal dialysis appear to have a limited effect on elimination of zidovudine but enhance the elimination of the glucuronide metabolite.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group – nucleoside analogue – ATC Code J05A F01

Mode of action:

Zidovudine is an antiviral agent which is highly active *in vitro* against retroviruses including the Human Immunodeficiency Virus (HIV).

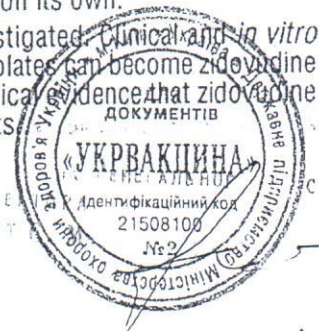
Zidovudine is phosphorylated in both infected and uninfected cells to the monophosphate (MP) derivative by cellular thymidine kinase. Subsequent phosphorylation of zidovudine -MP to the diphosphate (DP), and then the triphosphate (TP) derivative is catalysed by cellular thymidylate kinase and non-specific kinases respectively. Zidovudine -TP acts as an inhibitor of and substrate for the viral reverse transcriptase. The formation of further proviral DNA is blocked by incorporation of zidovudine -MP into the chain and subsequent chain termination. Competition by zidovudine -TP for HIV reverse transcriptase is approximately 100-fold greater than for cellular DNA polymerase alpha.

Clinical virology:

The relationships between *in vitro* susceptibility of HIV to zidovudine and clinical response to therapy remain under investigation. *In vitro* sensitivity testing has not been standardised and results may therefore vary according to methodological factors. Reduced *in vitro* sensitivity to zidovudine has been reported for HIV isolates from patients who have received prolonged courses of zidovudine therapy. The available information indicates that for early HIV disease, the frequency and degree of reduction of *in vitro* sensitivity is notably less than for advanced disease.

The reduction of sensitivity with the emergence of zidovudine resistant strains limits the usefulness of zidovudine monotherapy clinically. In clinical studies, clinical end-point data indicate that zidovudine, particularly in combination with lamivudine, and also with didanosine or zalcitabine results in a significant reduction in the risk of disease progression and mortality. The use of a protease inhibitor in a combination of zidovudine and lamivudine, has been shown to confer additional benefit in delaying disease progression, and improving survival compared to the double combination on its own.

The anti-viral effectiveness *in vitro* of combinations of anti-retroviral agents are being investigated. Clinical and *in vitro* studies of zidovudine in combination with lamivudine indicate that zidovudine-resistant virus isolates can become zidovudine sensitive when they simultaneously acquire resistance to lamivudine. Furthermore there is clinical evidence that zidovudine plus lamivudine delays the emergence of zidovudine resistance in anti-retroviral naive patients.



In some *in vitro* studies zidovudine has been shown to act additively or synergistically with a number of antiviral agents, such as lamivudine, didanosine, and interferon-alpha, inhibiting the replication of HIV in cell culture. However, *in vitro* studies with triple combinations of nucleoside analogues or two nucleoside analogues and a protease inhibitor have been shown to be more effective in inhibiting HIV-1 induced cytopathic effects than one or two drug combinations.

Resistance to thymidine analogues (of which zidovudine is one) is well characterised and is conferred by the stepwise accumulation of up to six specific mutations in the HIV reverse transcriptase at codons 41, 67, 70, 210, 215 and 219. Viruses acquire phenotypic resistance to thymidine analogues through the combination of mutations at codons 41 and 215 or by the accumulation of at least four of the six mutations. These thymidine analogue mutations alone do not cause high-level cross-resistance to any of the other nucleosides, allowing for the subsequent use of any of the other approved reverse transcriptase inhibitors.

Two patterns of multi-drug resistance mutations, the first characterised by mutations in the HIV reverse transcriptase at codons 62, 75, 77, 116 and 151 and the second involving a T69S mutation plus a 6-base pair insert at the same position, result in phenotypic resistance to AZT as well as to the other approved nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Either of these two patterns of multinucleoside resistance mutations severely limits future therapeutic options.

In the US ACTG076 trial, zidovudine was shown to be effective in reducing the rate of maternal-foetal transmission of HIV-1 (23% infection rate for placebo versus 8% for zidovudine) when administered (100 mg five times daily) to HIV-positive pregnant women (from week 14-34 of pregnancy) and their newborn infants (2mg/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). These data, and data from a published study comparing zidovudine regimens to prevent maternal-foetal HIV transmission have shown that short maternal treatments (from week 36 of pregnancy) are less efficacious than longer maternal treatments (from week 14-34 of pregnancy) in the reduction of perinatal HIV transmission.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics in adults:

Zidovudine is well absorbed from the gut and, at all dose levels studied, the bioavailability was 60-70%. From a bioequivalence study, steady-state mean (CV%) $C_{[ss]max}$, $C_{[ss]min}$, and $AUC_{[ss]}$ values in 16 patients receiving zidovudine 300mg tablets twice daily were 8.57 (54%) microM (2.29 µg/ml), 0.08 (96%) microM (0.02 µg/ml), and 8.39 (40%) h*microM (2.24 h*µg/ml), respectively.

Renal clearance of zidovudine greatly exceeds creatinine clearance, indicating that significant tubular secretion takes place. Zidovudine is primarily eliminated by hepatic conjugation to an inactive glucuronidated metabolite. The 5'-glucuronide of zidovudine is the major metabolite in both plasma and urine, accounting for approximately 50-80% of the administered dose eliminated by renal excretion.

3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT) has been identified as a metabolite of zidovudine following intravenous dosing.

There are limited data on the pharmacokinetics of zidovudine in patients with renal or hepatic impairment (see 4.2 Posology and method of administration). No specific data are available on the pharmacokinetics of zidovudine in the elderly.

Pharmacokinetics in children:

In children over the age of 5-6 months, the pharmacokinetic profile of zidovudine is similar to that in adults. Zidovudine is well absorbed from the gut and, at all dose levels studied, its bioavailability was 60-74% with a mean of 65%. C_{ss}^{max} levels were 4.45µM (1.19µg/ml) following a dose of 120mg zidovudine/m² body surface area and 7.7µM (2.06µg/ml) at 180mg/m² body surface area. Dosages of 180 mg/m² four times daily in children produced similar systemic exposure (24 hour AUC 40.0 hr µM or 10.7 hr µg/ml) as doses of 200 mg six times daily in adults (40.7 hr µM or 10.9 hr µg/ml). The major metabolite is 5'-glucuronide. Renal clearance of zidovudine greatly exceeds creatinine clearance indicating that significant tubular secretion takes place.

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

Pharmacokinetics in pregnancy:

The pharmacokinetics of zidovudine has been investigated in a study of eight women during the third trimester of pregnancy. As pregnancy progressed, there was no evidence of drug accumulation. The pharmacokinetics of zidovudine was similar to that of non-pregnant adults. Consistent with passive transmission of the drug across the placenta, zidovudine concentrations in infant plasma at birth were essentially equal to those in maternal plasma at delivery.

Distribution:

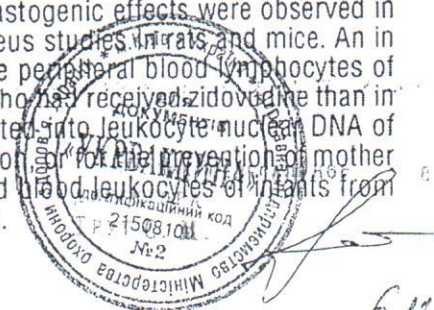
In adults, the average cerebrospinal fluid/plasma zidovudine concentration ratio 2 to 4 hours after dosing was found to be approximately 0.5. Data indicate that zidovudine crosses the placenta and is found in amniotic fluid and foetal blood. Zidovudine has also been detected in semen and milk.

In children the mean cerebrospinal fluid/plasma zidovudine concentration ratio ranged from 0.52-0.85, as determined during oral therapy 0.5 to 4 hours after dosing. Plasma protein binding is relatively low (34 to 38%) and drug interactions involving binding site displacement are not anticipated.

5.3 Preclinical safety data

Mutagenicity:

No evidence of mutagenicity was observed in the Ames test. However, zidovudine was weakly mutagenic in a mouse lymphoma cell assay and was positive in an *in vitro* cell transformation assay. Clastogenic effects were observed in an *in vitro* study in human lymphocytes and in *in vivo* oral repeat dose micronucleus studies in rats and mice. An *in vivo* cytogenetic study in rats did not show chromosomal damage. A study of the peripheral blood lymphocytes of eleven AIDS patients showed a higher chromosome breakage frequency in those who had received zidovudine than in those who had not. A pilot study has demonstrated that zidovudine is incorporated into leukocyte nuclear DNA of adults, including pregnant women, taking zidovudine as treatment for HIV-1 infection, and for the prevention of mother to child viral transmission. Zidovudine was also incorporated into DNA from cord blood leukocytes of infants from zidovudine treated mothers. The clinical significance of these findings are unknown.



6.11.1

Carcinogenicity:

In oral carcinogenicity studies with zidovudine in mice and rats, late appearing vaginal epithelial tumours were observed. A subsequent intravaginal carcinogenicity study confirmed the hypothesis that the vaginal tumours were the result of long term local exposure of the rodent vaginal epithelium to high concentrations of unmetabolised zidovudine in urine. There were no other drug-related tumours observed in either sex of either species.

In addition, two transplacental carcinogenicity studies have been conducted in mice. One study, by the US National Cancer Institute, administered zidovudine at maximum tolerated doses to pregnant mice from day 12 to 18 of gestation. One year post-natally, there was an increase in the incidence of tumours in the lung, liver and female reproductive tract of offspring exposed to the highest dose level (420 mg/kg term body weight).

In a second study, mice were administered zidovudine at doses up to 40 mg/kg for 24 months, with exposure beginning prenatally on gestation day 10. Treatment related findings were limited to late-occurring vaginal epithelial tumours, which were seen with a similar incidence and time of onset as in the standard oral carcinogenicity study. The second study thus provided no evidence that zidovudine acts as a transplacental carcinogen.

It is concluded that the transplacental carcinogenicity data from the first study represents a hypothetical risk, whereas the reduction in risk of maternal transfection of HIV to the uninfected child by the use of zidovudine in pregnancy has been well proven.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents: Microcrystalline cellulose, pregelatinised starch, sodium starch glycolate and magnesium stearate
Capsule shell : Gelatin, sodium lauryl sulphate and titanium dioxide
Edible black printing ink: Shellac, propylene glycol, potassium hydroxide and black iron oxide.

6.2 Incompatibilities

None

6.3 Shelf-life

36 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package. Keep the container tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

100mg: Blisters and HDPE containers containing 100 capsules.

250mg: Blisters containing 40 capsules and HDPE container containing 100 capsules.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7 MARKETING AUTHORIZATION HOLDER :



AUROBINDO

M/s. Aurobindo pharma Limited
Plot No.: 2, Maitrivihar
Ameerpet, Hyderabad-500 038
Andhra Pradesh
India

8 DATE OF REVISION OF THE TEXT : 21.04.2009.

Zidovudine Capsules 100mg
NDC 65862-107-01
NAFDAC Reg. No.: A4-0254

