

## UPUTSTVO ZA LEK

**ZIDOSAN®; 100 mg; kapsule, tvrde  
zidovudin**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek ZIDOSAN i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek ZIDOSAN
3. Kako se uzima lek ZIDOSAN
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek ZIDOSAN
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek ZIDOSAN i čemu je namenjen

### Lek ZIDOSAN se koristi u lečenju infekcije HIV-om (virus humane imunodeficijencije).

Aktivna supstanca leka ZIDOSAN je zidovudin. ZIDOSAN pripada grupi antiretrovirusnih lekova koji se zovu *nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTIs)*.

Lek ZIDOSAN ne leči u potpunosti HIV infekciju, već smanjuje količinu virusa u organizmu i održava ga na niskom nivou. Lek ZIDOSAN takođe povećava broj CD4 ćelija u organizmu. CD4 ćelije su vrsta belih krvnih zrnaca koje imaju važnu ulogu u pomaganju Vašem organizmu da se odbrani od infekcije.

Lek ZIDOSAN se koristi u terapiji HIV infekcije kod odraslih i dece, u kombinaciji sa drugim sličnim lekovima (kombinovana terapija). Neophodno je uzimati sve propisane lekove kako bi HIV infekcija bila pod kontrolom i kako bi se sprečilo pogoršanje same bolesti.

Ukoliko ste trudni, možda će Vam lekar propisati lek ZIDOSAN, radi sprečavanja prenosa infekcije na Vaše još nerođeno dete. Nakon rođenja lek se može koristiti kod novorođenčadi u cilju prevencije prenosa HIV infekcije.

HIV infekcija se prenosi seksualnim kontaktom sa osobom koja je inficirana, ili putem inficirane krvi (na primer korišćenjem zajedničke igle).

## 2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek ZIDOSAN

### Lek ZIDOSAN ne smete uzimati:

- Ukoliko ste alergični (*preosetljivi*) na zidovudin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- Ukoliko imate veoma nizak broj belih krvnih zrnaca (*neutropenija*) ili veoma nizak broj crvenih krvnih zrnaca (*anemija*).

### Zidovudin kod novorođenčadi:

Lek se ne sme davati kod novorođenčadi koja imaju problema sa jetrom, uključujući:

- pojedine slučajeve *hiperbilirubinemije* (povišene vrednosti supstance poznate kao *bilirubin* koja može kožu učiniti žutom, takozvana žutica)
- druge probleme koji mogu dovesti do povišenih vrednosti enzima u krvi.

### Upozorenja i mere opreza

Pojedini pacijenti koji uzimaju lek ZIDOSAN ili kombinovanu terapiju u lečenju HIV infekcije su pod većim rizikom od pojave ozbiljnih neželjenih dejstava. Potrebno je biti upoznat sa povećanim rizikom u sledećim slučajevima:

- ako ste ikada imali oboljenje jetre (uključujući hepatitis B ili C)
- ako ste prekomerne telesne mase (posebno ako ste žena)

→**Obratite se lekaru ako se nešto od navedenog odnosi na Vas.** Možda će biti potrebni dodatni pregledi, uključujući i analize krvi, u toku perioda primene leka. **Pogledati odeljak 4 ovog uputstva.**

### Obratiti pažnju na važne simptome

Prilikom primene lekova u terapiji HIV infekcije kod pojedinih ljudi se mogu razviti stanja koja mogu biti ozbiljna. Potrebno je da budete upoznati sa važnim znakovima i simptomima na koje treba obratiti pažnju tokom uzimanja leka ZIDOSAN.

**Obavezno pročitajte informacije navedene u odeljku 4 ovog uputstva.** Ukoliko imate bilo kakva pitanja o navedenim informacijama ili savetima:

→**Obratite se svom lekaru.**

### Drugi lekovi i lek ZIDOSAN

**Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali uzimali bilo koje druge lekove**, uključujući biljne lekove i one koji se mogu nabaviti bez lkerskog recepta.

Ne zaboravite da kažete svom lekaru ili farmaceutu ako ste počeli da uzimate novi lek istovremeno sa lekom ZIDOSAN.

**Navedene lekove ne smete uzimati sa lekom ZIDOSAN:**

- **stavudin**, koristi se u terapiji **HIV infekcije**
- **ribavirin** ili injekcije **ganciklovira** u lečenju **virusnih infekcija**
- **rifampicin**, lek koji spada u grupu **antibiotika**.

**Određeni lekovi mogu sa većom verovatnoćom izazvati neželjena dejstva ili pogoršati već postojeća neželjena dejstva.**

- **natrijum-valproat**, koristi se u lečenju **epilepsije**;
  - **aciklovir, ganciklovir ili interferon**, koriste se u lečenju **virusnih infekcija**;
  - **pirimetamin**, koristi se u lečenju **malarije** i drugih infekcija parazitima;
  - **dapson**, u prevenciji **pneumonije** i lečenju **kožnih infekcija**;
  - **flukonazol ili flucitozin**, koriste se u lečenju **gljivičnih infekcija** npr. **kandidijaze**;
  - **pentamidin ili atovakvon**, koriste se u lečenju infekcija parazitima kao što je *Pneumocystis carinii*;
  - **amfotericin ili kotrimoksazol**, koriste se u lečenju **gljivičnih i bakterijskih infekcija**;
  - **probenecid**, u terapiji **gihta** i sličnim stanjima ili u kombinaciji sa nekim antibioticima da se pojača njihovo dejstvo;
  - **metadon**, koristi se u lečenju zavisnosti od **heroina**;
  - **vinkristin, vinblastin ili doksorubicin**, koriste se u lečenju **raka**;
- **Obavestite Vašeg lekara** ako uzimate bilo koji od navedenih lekova.

**Određeni lekovi mogu stupiti u inetarakciju sa lekom ZIDOSAN**

- **klaritromicin** (u lečenju **bakterijskih infekcija**);
- **fenitoin** (koristi se u lečenju **epilepsije**).

→**Obratite se svom lekaru** ukoliko uzimate klaritromicin ili fenitoin. Lekar će Vas pratiti dok uzimate lek ZIDOSAN.

## **Trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

Ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću:

→ **Razgovarajte sa svojim lekarom** o rizicima i koristima primene leka ZIDOSAN.

Ukoliko HIV-pozitivna trudnica primenjuje lek ZIDOSAN, manje su šanse da se infekcija prenese na plod.

ZIDOSAN i slični lekovi mogu dovesti do pojave neželjenih dejstava kod još nerođenih beba. Ukoliko uzimate lek dok ste trudni, možda će lekar zahtevati analize krvi i druge dijagnostičke testove, kako bi se utvrdilo da li se beba normalno razvija. Kod beba kod kojih majke primenjuju ovu vrstu terapije tokom trudnoće, korist od toga da se spreči prenos HIV infekcije na plod je veća od rizika pojave neželjenih dejstava.

### *Dojenje*

**Žena koja je HIV-pozitivna ne sme da doji**, zbog rizika od prenosa virusa putem mleka.

Ukoliko dojite, ili nameravate da dojite:

→**Obratite se svom lekaru odmah.**

## **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

**Lek ZIDOSAN može da izazove vrtoglavicu** i druga neželjena dejstva koji mogu da utiču na Vašu pažnju.

→**Nemojte upravljati vozilima ili rukovati mašinama** ukoliko se ne osećate dobro.

## **Biće Vam potrebne redovne analize krvi**

U toku primene leka ZIDOSAN, Vaš lekar će Vas uputiti na redovne analize krvi, kako bi se pratila pojava neželjenih dejstava. Više podataka o neželjenim dejstvima nalaze se u odeljku 4 ovog uputstva.

### **Ostanite u kontaktu sa Vašim lekarom**

Lek ZIDOSAN pomaže da se kontroliše Vaše stanje, ali ne može da izleči HIV infekciju. Potrebno je lek uzimati svaki dan kako bi se sprečilo da se bolest ne pogorša. Možda ćete i dalje razvijati infekcije i bolesti koje su povezane sa HIV infekcijom.

→**Budite u kontaktu sa svojim lekarom i ne prekidajte terapiju lekom ZIDOSAN**, bez saveta lekara.

### **Zaštitite druge ljude**

HIV infekcija se prenosi na druge ljude seksualnim putem sa osobom koja je inficirana ili putem krvi (na primer, korišćenjem zajedničke igle). HIV infekcija se može preneti prilikom primene ovog leka, ali je rizik umanjen zahvaljujući efektivnoj antiretrovirusnoj terapiji.

Razgovarajte sa Vašim lekarom o merama opreza kako bi ste zaštitili druge ljude.

### **Lek ZIDOSAN sadrži boju boju brilijant crno (E151)**

Lek ZIDOSAN sadrži boju brilijant crno (E151), koja može da izazove alergijsku reakciju.

## **3. Kako se uzima lek ZIDOSAN**

**Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar.** Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Progutajte kapsule cele, sa malo vode.

### **Koliko je potrebno uzeti leka ZIDOSAN?**

#### ***Odrasli i adolescenti (telesne mase najmanje 30 kg i više):***

Preporučena doza leka ZIDOSAN je 300 mg dva puta dnevno. Uzimati svaku dozu u razmaku od 12 sati.

#### ***Pedijatrijski pacijenti:***

##### **Deca telesne mase 22 kg do 30 kg:**

Preporučena doza leka ZIDOSAN je dve kapsule od 100 mg dva puta dnevno (400 mg dnevno).

##### **Deca telesne mase od najmanje 14 kg do 21 kg (uključujući i 21 kg):**

Preporučena doza leka ZIDOSAN je jedna kapsula (100 mg) ujutru i dve kapsule (200 mg) uveče (300 mg dnevno).

##### **Deca telesne mase od najmanje 8 kg do 13 kg:**

Preporučena doza leka ZIDOSAN je jedna kapsula (100 mg) dva puta dnevno (200 mg dnevno).

Kapsule nisu pogodne za primenu kod dece telesne mase manje od 8 kg.

### **Trudnoća, rođenje i novorođenčad:**

Lek ZIDOSAN se ne primenjuje u prvih 14 nedelja trudnoće. Posle 14. nedelje trudnoće, preporučena doza za trudnice je 100 mg 5 puta dnevno (500 mg dnevno), do početka porođaja. U toku porođaja i rađanja bebe, potrebno je lek primeniti infuzijom, do podvezivanja pupčane vrpce. Novorođenčad takođe mogu primiti lek kako bi se sprečio razvoj HIV infekcije.

### **Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre:**

Ukoliko imate ozbiljne probleme sa jetrom ili bubrezima, možda će Vam lekar dati niže doze leka, u zavisnosti od toga u kojoj meri je oštećena funkcija jetre ili bubrega. Pratite uputstva Vašeg lekara.

### **Ako ste uzeli više leka ZIDOSAN nego što treba**

Ukoliko slučajno uzmete više leka, verovatno neće doći do ozbiljnih problema. Može da se javi: umor, glavobolja, povraćanje.

Ukoliko se ne osećate dobro:

→**Obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet.**

### **Ako ste zaboravili da uzmete lek ZIDOSAN**

Ukoliko ste zaboravili da uzmete dozu leka, ne brinite. Možete da uzmete sledeću dozu čim se setite, osim ukoliko u naredna dva sata treba da uzmete sledeću dozu. Ukoliko se setite u intervalu od dva sata do sledeće doze, samo preskočite dozu koju ste propustili i uzmete sledeću dozu po planu doziranja. Dalje lečenje nastavite kao i ranije.

**Ne uzimajte duplu dozu da nadoknadili propuštenu dozu.**

### **Ako naglo prestanete da uzimate lek ZIDOSAN**

**Uzimajte lek ZIDOSAN sve dok Vam lekar savetuje terapiju.** Ne prekidajte primenu leka sve dok Vam lekar to ne kaže.

## **4. Moguća neželjena dejstva**

Tokom antiretrovirusne terapije moguće je povećanje telesne mase i koncentracije lipida (masnoća) i glukoze (šećera) u krvi. Ove pojave su delimično povezane sa poboljšanim zdravljem i načinom života, a u slučaju povišene koncentracije lipida u krvi, ponekad je povezano i sa primenom samih antiretrovirusnih lekova. Vaš lekar će obaviti proveru ovih promena.

Lečenje zidovudinom često uzrokuje gubitak masnog tkiva u nogama, rukama i licu (lipoatrofija). Ovaj gubitak telesnih masti nije se u potpunosti oporavio nakon prekida lečenja zidovudinom. Potrebno je da Vas lekar pregleda i pita o znakovima lipoatrofije. Obavestite lekara ako primetite gubitak masnog tkiva u predelu nogu, ruku i lica. Kada se ovi znaci pojave, potrebno je prekinuti primenu leka ZIDOSAN i promeniti Vašu terapiju.

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju lek.

Neka neželjena dejstva mogu da se uoče analizom krvi, i mogu da se pojave tek nakon 4 do 6 nedelja nakon što ste počeli da uzimate lek. Ukoliko primetite neka od ovih neželjenih dejstava, i ukoliko su ozbiljna, možda će Vam lekar korigovati dozu ili prekinuti terapiju.

**Kao što se mogu javiti neželjena dejstva koja su u daljem tekstu navedena,** mogu se razviti i druga stanja tokom kombinovane HIV terapije.

→Važno je pročitati informacije u delu: *Ostala moguća neželjena dejstva koja se javljaju kod kombinovane terapije HIV infekcije.*

**Veoma česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod **više od 1 na 10** pacijenata koji uzimaju lek):

- glavobolja,
- mučnina.

**Česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod **najviše 1 na 10** pacijenata koji uzimaju lek):

- povraćanje,
- proliv,
- bol u stomaku,
- vrtoglavica,
- bol u mišićima,
- osećaj opšte slabosti.

Česta neželjena dejstva koja mogu da sa uoče analizom krvi su:

- snižene vrednosti crvenih krvnih zrnaca (*anemija*) ili belih krvnih zrnaca (*neutropenija ili leukopenija*)
- povišene vrednosti enzima jetre
- povišena koncentracija *bilirubina* u krvi (supstanca koja se stvara u jetri) koja može kožu učiniti žutom.

**Povremena neželjena dejstva** (mogu da se jave kod **najviše 1 na 100** pacijenata koji uzimaju lek):

- osip (crvenilo ili svrab kože),
- osećaj gubitka vazduha,
- groznica,

- generalizovani bol,
- nadimanje,
- malaksalost.

Povremena neželjena dejstva koja se mogu uočiti analizom krvi su:

- smanjenje broja trombocita (*trombocitopenija*), smanjen broj svih krvnih zrnaca (*pancitopenija*).

**Retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod jave se kod **najviše 1 na 1000** pacijenata koji uzimaju lek):

- laktatna acidoza (nakupljanje mlečne kiseline u krvi; pogledati sledećem delu: *Ostala moguća neželjena dejstva koja se javljaju kod kombinovane terapije HIV infekcije*),
- poremećaj funkcije jetre kao što su žutica, uvećanje jetre, masna jetra,
- zapaljenje pankreasa,
- bol u grudima; oboljenje srčanog mišića,
- epileptični napadi (konvulzije),
- osećaj depresije ili anksioznosti (uznemirenosti); pospanost; nemogućnost koncentracije; ošamućenost,
- poremećaj u varenju; gubitak apetita; poremećaj čula ukusa,
- promene boje noktiju i kože, bojenje usne duplje,
- sindrom sličan gripu-drhtavica, znojenje i kašalj,
- trnjenje ruku ili nogu (trnci i bockanje),
- učestalo mokrenje,
- uvećanje grudi kod muškaraca.

Retka neželjena dejstva koja se mogu uočiti analizom krvi su:

- Smanjenje broja vrste crvenih krvnih zrnaca (*čista eritrocitna aplazija*).

**Veoma retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod **najviše 1 na 10000** pacijenata koji uzimaju lek), može se razviti i uočiti analizom krvi:

- poremećaj u stvaranju novih krvnih ćelija u koštanoj srži (*aplastična anemija*).

**Ukoliko se pojavi bilo koje neželjeno dejstvo**

→**Obavestite svog lekara ili farmaceuta.** Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu.

**Ostala moguća neželjena dejstva koja se javljaju kod kombinovane HIV terapije**

Neka druga stanja se mogu razviti tokom kombinovane terapije HIV infekcije.

**Stare infekcije mogu se ponovo javiti** (*razbuktati*)

Osobe sa uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunski sistem i skloniji su razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističke infekcije*). Kada ove osobe započnu lečenje, stare, prikrivene infekcije mogu se razbuktati, izazivajući simptome zapaljenja. Navedeni simptomi verovatno nastaju zbog jačanja imunskog sistema, kako bi organizam započeo borbu sa tim infekcijama.

Pored oportunističkih infekcija mogu se javiti autoimunski poremećaji (stanje koje se javlja kada imunski sistem napada ćelije zdravog tkiva) tokom primene lekova u terapiji HIV infekcije. Autoimunski poremećaji mogu se javiti mesecima nakon početka terapije. Ukoliko primetite bilo kakav simptom infekcije ili drugih simptoma kao što su slabost mišića, slabost koja počinje u rukama i nogama i kreće se prema trupu tela, palpitacije (osećaj lupanja srca), tremor (drhtanje ruku) ili hiperaktivnost, obavestite lekara odmah, kako bi ste primili odgovarajuću terapiju.

Ukoliko dobijete bilo koji simptom koji ukazuje na infekciju tokom terapije lekom ZIDOSAN:

→**Obavestite svog lekara odmah.** Ne uzimajte druge lekove za infekciju dok se ne posavetujete sa svojim lekarom.

**Laktatna acidoza je retko ali ozbiljno neželjeno dejstvo**

Kod pojedinih osoba, tokom terapije lekom ZIDOSAN može doći do pojave laktatne acidoze sa uvećanom jetrom. Laktatna acidoza nastaje usled nakupljanja mlečne kiseline u telu. Retko se javlja, a ako se javi to je obično nakon nekoliko meseci. Može biti životno ugrožavajuća, izazivajući otkazivanje svih organa.

Laktatna acidoza se češće javlja kod osoba koje su imale oboljenje jetre ili su gojazne, posebno kod žena. Znaci laktatne acidoze su:

- **duboko, ubrzano, otežano disanje**
- **ošamućenost**
- **utrnulost** ili **slabost** u ekstremitetima
- **mučnina i povraćanje**
- **bol u stomaku.**

Tokom terapije lekom ZIDOSAN, lekar će pratiti znakove koji ukazuju na laktatnu acidozu. Ukoliko imate bilo koji od gore navedenih simptoma, ili bilo koji drugi simptom koji Vas zabrinjava:

→**Posetite svog lekara što je pre moguće.**

#### **Mogu se javiti problemi sa kostima**

Kod pojedinih osoba, tokom kombinovane terapije HIV infekcije može se razviti stanje koje se naziva *osteonekroza*. Kod ovog stanja delovi koštanog tkiva odmumiru zbog smanjenog snabdevanja kosti krvlju.

Osobe mogu češće razviti navedeno stanje:

- ukoliko su uzimale kombinovanu terapiju u dužem vremenskom periodu
- ukoliko primjenjuju dodatno antiinflamatornu (protivzapaljensku) terapiju sa kortikosteroidima
- ukoliko konzumiraju alkohol
- ukoliko im je imunski sistem izuzetno slab
- ukoliko su prekomerne telesne mase.

**Znaci osteonekroze su:**

- **ukočenost u zglobovima**
- **bolovi** (posebno u kukovima, kolenu i ramenu)
- **otežano kretanje.**

Ukoliko primetite nešto od navedenog:

→**Obavestite svog lekara.**

#### **Ostala neželjena dejstva koja se mogu pojaviti u testovima**

Kombinovana HIV terapija može dovesti i do:

- **povišenih vrednosti laktatne kiseline** u krvi, što retko može dovesti do laktatne acidoze

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **5. Kako čuvati lek ZIDOSAN**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek ZIDOSAN posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljšanjem pakovanju nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## 6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

### Šta sadrži lek ZIDOSAN

- Aktivna supstanca je zidovudin.  
Jedna kapsula, tvrda sadrži 100 mg zidovudina.
- Pomoćne supstance su:  
Sadržaj kapsule: skrob, kukuruzni; natrijum-skrobglikolat (tip A); magnezijum-stearat; celuloza mikrokristalna.  
Sastav tela kapsule: titan-dioksid (E171); patent plavo (E131); brilijant crno (E151); želatin.  
Sastav kape kapsule: titan-dioksid (E171); patent plavo (E131); brilijant crno (E151); želatin.

### Kako izgleda lek ZIDOSAN i sadržaj pakovanja

Dvodelne, neprovidne, tvrde želatinske kapsule br. 2 svetloplavog tela i kape; kapsule su napunjene praškom bele boje.

Unutrašnje pakovanje je plastični kontejner od polietilena visoke gustine (HDPE) sa plastičnim zatvaračem od polietilena visoke gustine (HDPE).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi plastični kontejner sa 100 kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

### Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

SLAVIAMED D.O.O. BEOGRAD  
Bulevar Oslobođenja 177, Beograd

Proizvođač:

SLAVIAMED D.O.O. BEOGRAD  
Bulevar Oslobođenja 177, Beograd, Republika Srbija;  
mesto proizvodnje SLAVIAMED D.O.O.  
Rumska malta bb, Sremska Mitrovica, Republika Srbija

### Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2017.

### Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini lekarskog recepta.

### Broj i datum dozvole:

515-01-02682-16-001 od 02.03.2017.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

## Terapijske indikacije

U kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima, zidovudin se primenjuje za lečenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) kod odraslih i dece.

U hemioprofilaksi, zidovudin se primenjuje kod HIV-pozitivnih trudnica, nakon 14. nedelje trudnoće, u prevenciji transmisije infekcije na plod i kao primarna profilaksa HIV infekcije kod novorođenčadi.

## Doziranje i način primene

Lek ZIDOSAN treba da propisuju lekari koji imaju iskustva u lečenju pacijenata sa HIV infekcijom.

### Odrasli i adolescenti (telesne mase najmanje 30 kg i više):

Preporučena oralna doza zidovudina u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima je 250-300 mg dva puta dnevno (500-600 mg dnevno).

### Pedijatrijski pacijenti:

#### Deca telesne mase 22 kg do 30 kg:

Preporučena oralna doza zidovudina u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima je dve kapsule od 100 mg dva puta dnevno (400 mg dnevno).

#### Deca telesne mase od najmanje 14 kg do 21 kg (uključujući i 21 kg):

Preporučena oralna doza zidovudina je jedna kapsula (100 mg) ujutru i dve kapsule (200 mg) uveče (300 mg dnevno).

#### Deca telesne mase od najmanje 8 kg do 13 kg:

Preporučena oralna doza zidovudina je jedna kapsula (100 mg) dva puta dnevno (200 mg dnevno).

Raspoloživi podaci su nepotpuni za predlaganje konkretnog doziranja kod dece telesne mase manje od 4 kg (videti deo *Doziranje i prevencija transmisije infekcije sa majke na plod*, kao i odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

telesna masa (kg)	doziranje u jutarnjim časovima	doziranje u večernjim časovima	dnevna doza (mg)
8-13	jedna kapsula (100 mg)	jedna kapsula (100 mg)	200
14-21	jedna kapsula (100 mg)	dve kapsule (200 mg)	300
22-30	dve kapsule (200 mg)	dve kapsule (200 mg)	400

Alternativno, dnevna doza kod dece telesne mase najmanje 28 kg do 30 kg (uključujući i 30 kg) je 500 mg podeljena u dve pojedinačne doze (u jutarnjim i večernjim časovima).

Za primenu kod dece telesne manje manje od 8 kg potrebno je koristiti oralni rastvor zidovudina.

*Farmaceutski oblik oralni rastvor zidovudina nije registrovan u Republici Srbiji.*

### Doziranje i prevencija transmisije infekcije sa majke na plod:

Preporučena doza za trudnice posle 14. nedelje trudnoće je 100 mg 5 puta dnevno (500 mg dnevno), do početka porođaja. U toku porođaja potrebno je lek primeniti infuzijom (2 mg/kg telesne mase) u toku 1 h, nakon čega se nastavlja primena na isti način, ali u dozi od 1 mg/kg/h, do podvezivanja pupčane vrpce.

*Farmaceutski oblici zidovudina namenjeni za primenu putem intravenske infuzije nisu registrovani u Republici Srbiji.*

Preporučena doza zidovudina primenjenog oralno kod novorođenčadi je 2 mg/kg telesne mase, na svakih 6 h, počevši od 12 h od rođenja pa do 6. nedelje starosti (npr. potrebno je da novorođenče telesne mase 3 kg primi dozu od 0,6 mL oralnog rastvora na svakih 6 sati). Ukoliko lek nije moguće primeniti oralno, treba primeniti intravensku infuziju (1,5 mg/kg telesne mase) u toku 30 min, na svakih 6 h.

Ukoliko je planiran carski rez, infuziju započeti 4 h pre planirane operacije. Ukoliko do očekivanog porođaja ne dođe, infuzija se prekida i nastavlja se oralna primena leka.

**Prilagođavanje doze kod pacijenata kod kojih su se ispoljile hematološke neželjene reakcije:**

Potrebno je razmotriti obustavljanje primene zidovudina i primenu alternativne terapije kod pacijenata sa klinički značajnim smanjenjem koncentracije hemoglobina i broja neutrofila. Potrebno je eliminisati druge potencijalne uzroke anemije i neutropenije. Smanjenje doze zidovudina ili prekid terapije treba razmotriti ukoliko ne postoji alternativna terapija (videti odeljke *Kontraindikacije* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

**Doziranje kod starijih pacijenata:**

Nema dovoljno podataka o farmakokinetici zidovudina kod starijih pacijenata preko 65 godina starosti. S obzirom na to da se preporučuje posebna pažnja u ovoj populacionoj grupi zbog godina, a koje se odnose na smanjenje bubrežne funkcije i promene hematoloških parametara, savetuje se odgovarajući nadzor pre i u toku primene zidovudina.

**Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega:**

Preporučena doza zidovudina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <10 mL/min) i kod pacijenata na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi je jedna kapsula (100 mg) na svakih 6 do 8 h, (300-400 mg dnevno). Režim doziranja je ponekad potrebno korigovati i u zavisnosti od efekta leka i hematoloških parametara (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

**Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre:**

Podaci kod pacijenata sa cirozom jetre ukazuju na mogućnost akumulacije zidovudina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre zbog smanjene glukuronidacije. Smanjenje doze je možda neophodno, ali s obzirom na veliku varijabilnost u izloženosti leku zidovudin kod pacijenata sa srednjim do teškim oboljenjem jetre, ne može se predložiti konkretno doziranje. Ukoliko nije izvodljivo praćenje vrednosti zidovudina u plazmi, neophodno je pratiti znake intolerancije kao što su pojave hematoloških neželjenih reakcija (anemija, leukopenija, neutropenija) i u skladu sa tim izvršiti odgovarajuće smanjenje doze i/ili produženje intervala između doza (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

**Kontraindikacije**

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*;
- abnormalno nizak broj neutrofila (<0,75 x10<sup>9</sup>/L) ili abnormalno niske koncentracije hemoglobina (<7,5 g/dL) ili 4,65 mmol/L);
- kod novorođenčadi sa hiperbilirubinemijom koja zahteva terapiju (a da nije fototerapija), ili sa povećanjem transaminaza čije su vrednosti pet puta veće od normalnih.

**Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Iako se antiretrovirusnom terapijom postiže efektivna supresija virusa, što značajno smanjuje rizik od transmisije seksualnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Potrebno je preduzeti mere opreza za sprečavanje transmisije, u skladu sa nacionalnim smernicama.

Zidovudin ne može da izleči HIV infekciju ili AIDS. Pacijenti koji uzimaju lek ZIDOSAN ili bilo koju drugu aniretrovirusnu terapiju mogu i dalje da razviju oportunističke infekcije, kao i ostale komplikacije HIV infekcije.

Istovremenu primenu rifampicina ili stavudina sa zidovudinom treba izbegavati (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

**Hematološke neželjene reakcije:**

Anemija (obično se ne registruje pre 6. nedelje od početka terapije, ali se ponekad javlja i ranije), neutropenija (obično se ne registruje pre 4. nedelje od početka terapije, ali se ponekad javlja ranije) i leukopenija (obično kao posledica neutropenije) mogu se očekivati kod pacijenata koji uzimaju zidovudin.

Učestalost pojave ovih neželjenih efekata je veća pri većim dozama leka (1200-1500 mg/dan) i kod pacijenata sa slabom rezervom koštane srži pre lečenja, naročito kod pacijenata sa uznapređovalom HIV bolešću (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Potrebno je pažljivo pratiti hematološke parametare. Uopšteno, kod pacijenata sa uznapređovalom simptomatskom HIV bolešću, preporučuju se analize krvi najmanje na svake 2 nedelje u prvih 3 meseca terapije, a posle toga najmanje jednom mesečno. U zavisnosti od opšteg stanja pacijenata, analize krvi se mogu raditi ređe; npr. na svaki jedan do tri meseca.

Ukoliko se koncentracija hemoglobina smanji na između 7,5 g/dL (4,65 mmol/L) i 9,0 g/dL (5,59 mmol/L) ili se broj neutrofila smanji na između  $0,75 \times 10^9/L$  i  $1,0 \times 10^9/L$ , potrebno je dnevnu dozu smanjiti dok se hematološki parametri ne poprave; alternativno, oporavak koštane srži se može poboljšati kratkim (na 2 do 4 nedelje) prekidom terapije. Oporavak se obično kontroliše tokom 2 nedelje, posle kog vremena se terapija u smanjenoj dozi može nastaviti. U slučaju izražene anemije, prilagođavanje doze leka ne eliminiše potrebu za transfuzijom (videti odeljak 4.3).

#### ***Laktatna acidoza:***

Kod primene zidovudina zabeležena je laktatna acidoza koja je obično udružena sa hepatomegalijom i hepatičnom steatozom. Rani simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) uključuju benigne digestivne simptome (mučninu, povraćanje i abdominalni bol), nespecifičnu slabost, gubitak apetita, smanjenje telesne mase, respiratorne simptome (brzo i/ili duboko disanje) ili neurološki simptomi (uključujući motornu slabost).

Laktatnu acidozu prati visok mortalitet, a može biti udružena sa pankreatitisom i hepatičnom ili bubrežnom insuficijencijom.

Laktatna acidoza se javlja posle nekoliko meseci od početka lečenja.

Lečenje zidovudinom treba prekinuti u slučaju pojave simptomatske hiperlaktatemije i metaboličke/laktatne acidoze, progresivne hepatomegalije ili značajnog povećanja vrednosti transaminaza.

Posebna pažnja je potrebna u slučaju primene zidovudina kod svakog pacijenata (posebno kod gojaznih žena) sa hepatomegalijom, hepatitisom ili sa poznatim drugim faktorima rizika za oboljenje jetre i hepatičnu steatozu (uključujući korišćenje određenih lekova i alkohola). Pod specijalnim rizikom su pacijenti sa hepatitisom C koji uzimaju alfa interferon i ribavirin.

Pacijente sa povećanim rizikom je potrebno pažljivo pratiti.

#### ***Mitohondrijalna toksičnost:***

Nukleotidni i nukleozidni analozi, *in vitro* i *in vivo*, mogu da indukuju različiti stepen poremećaja na nivou mitohondrija. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijalne disfunkcije kod HIV negativne dece koja su bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida. Glavni poremećaji koji su prijavljeni su hematološki (anemija, neutropenija) i metabolički (hiperlipazemija). Najčešće su prolazne prirode. Prijavljeni su i neurološki poremećaji sa kasnim nastupom (hipertenzija, konvulzije, abnormalno ponašanje). Još uvek nije poznato da li su neurološki poremećaji prolaznog ili trajnog karaktera. Neophodno je pažljivo praćenje kliničkih i laboratorijskih parametara svakog deteta izloženog *in utero* nukleotidnim ili nukleozidnim analogima, čak i onih koja nisu zaražena HIV virusom, u slučaju ispoljavanja znakova ili simptoma koji potvrđuju disfunkciju mitohondrija. Ovi nalazi ne utiču na trenutnu preporuku za primenu antiretrovirusne terapije kod trudnica u cilju sprečavanja vertikalne transmisije HIV-a.

#### ***Lipoatrofija:***

Lečenje zidovudinom bilo je povezano sa gubitkom supkutanog masnog tkiva, što je bilo povezano sa mitohondrijalnom toksičnošću. Incidenca i težina lipoatrofije povezane su sa kumulativnom izloženošću leku. Ovaj gubitak masnog tkiva koji je najizraženiji na licu, udovima i zadnjici ne mora biti reverzibilan pri prelasku na režim lečenja bez zidovudina. Tokom lečenja zidovudinom i lekovima koji sadrže zidovudin (Combivir i Trizivir), potrebno je pacijente redovno ocenjivati na znakove lipoatrofije. U slučaju sumnje na razvoj lipoatrofije potrebno je preći na alternativni terapijski režim.

**Telesna masa i metabolički parametri:**

Povećanje telesne mase i nivoa lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tokom antiretrovirusne terapije. Te promene mogu biti delimično povezane sa kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide u nekim slučajevima postoji dokaz o efektu lečenja, dok za povećanje telesne mase nema čvrstog dokaza povezanog sa bilo kojim posebnim lečenjem. Za praćenje lipida i glukoze u krvi date su preporuke u prihvaćenim smernicama za lečenje HIV-a. Za poremećaje lipida potrebno je odgovarajuće kliničko lečenje.

**Bolesti jetre:**

Klirens zidovudina kod pacijenata sa blagim poremećajem funkcije jetre bez ciroze [*Child-Pugh* skor 5-6] je sličan kao kod zdravih ljudi, tako da nije potrebno prilagođavati dozu zidovudina. Kod pacijenata sa srednjim do teškim oboljenjem jetre [*Child-Pugh* skor 7-15] ne može se predložiti konkretno doziranje s obzirom na veliku varijabilnost u izloženosti leku, pa se primena zidovudina ne preporučuje u ovoj grupi pacijenata.

Kod pacijenata na kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji, sa hroničnim hepatitisom B i C, povećan je rizik od pojave teških i potencijalno fatalnih hepatičnih neželjenih događaja. U slučaju da pacijent istovremeno prima neku antivirusnu terapiju za hepatitis B i C, molimo pogledajte takođe odgovarajuće *Sažetke karaktersitike leka* za te lekove.

Potrebno je praćenje prema uobičajenoj praksi pacijenata sa već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući i hronični aktivni hepatitis, jer je kod njih veća učestalost poremećaja funkcije jetre u toku kombinovane antiretrovirusne terapije. Ako postoje dokazi o pogoršanju bolesti jetre kod tih pacijenata, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid lečenja (videti odeljak 4.2).

**Sindrom imunske reaktivacije:**

Kod HIV-inficiranih pacijenata sa teškom imunodeficijencijom u trenutku započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije (CART, engl. *combination antiretroviral therapy*), može biti povećana antiinflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene što može dovesti do ozbiljnih kliničkih stanja ili pogoršanje simptoma. Tipično, ovakve reakcije se dešavaju tokom prvih nedelja i meseci od započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije. Relevantni primeri su citomegalovirusni retinitis, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jiroveci* (ranije poznat kao *P. carinii*). Svaki simptom zapaljenja treba evaluirati i po potrebi lečiti. Zabeleženo je da se u uslovima imunske reaktivacije javljaju i autoimunski poremećaji (kao što je *Graves-ova* bolest); međutim, zabeleženo vreme početka varira i ovi događaji mogu da se jave više meseci nakon započinjanja terapije.

Pacijente treba upozoriti na moguće interakcije zidovudina sa lekovima koje samostalno primenjuju (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

**Upotreba leka kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre:** videti odeljak *Doziranje i način primene*.

**Osteonekroza:**

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući i upotrebu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks telesne mase), slučajevi osteonekroze posebno su prijavljeni kod pacijenata sa uznapredovalom HIV bolešću i/ili nakon dugotrajne izloženosti kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Pacijentima treba savetovati da potraže savet lekara ako počnu da osećaju bolove u zglobovima, odnosno ako se pojave ukočenost zglobova ili otežano kretanje.

**Pacijenti sa istovremenom infekcijom virusom hepatitisa C:**

Ne preporučuje se istovremena primena ribavirina sa zidovudinom zbog povećanog rizika od anemije (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Lek ZIDOSAN sadrži boju brilijant crno (E151), koja može da izazove alergijsku reakciju.

## Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ograničeni podaci ukazuju da **rifampicin** prilikom istovremene primene sa zidovudinom, smanjuje PIK (površinu ispod krive koncentracije leka u plazmi) zidovudina za 48%±34%. Navedena interakcija može dovesti do parcijalnog gubitka ili do izostanka terapijskog efekta zidovudina. Istovremenu primenu rifampicina sa zidovudinom treba izbegavati (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Zidovudin u kombinacijama sa **stavudinom** u *in vitro* uslovima deluje kao antagonista. Istovremenu primenu stavudina sa zidovudinom treba izbegavati (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

**Probenecid** povećava PIK zidovudina do 106% (raspon 100 do 170%). Potrebno je kod pacijenta koji primaju oba leka pažljivo pratiti pojavu hematološke toksičnosti.

Neznatno povećanje C<sub>max</sub> (28%) je primećeno kod istovremene primene zidovudina i **lamivudina**, ali ukupna izloženost (PIK) nije značajno promenjena. Zidovudin ne utiče na farmakokinetiku lamivudina.

Pri istovremenoj primeni zidovudina i **fenitoina**, koncentracije ovog antiepileptika u krvi su promenljive, pa je neophodno u toku kombinovane primene sprovesti pažljivo praćenje koncentracije fenitoina.

**Atovakon**: zidovudin čini se da ne utiče na farmakokinetiku atovakona. Farmakokinetički podaci su pokazali da izgleda da atovakon smanjuje brzinu metabolizma zidovudina do njegovog glukuronid metabolita (PIK zidovudina u stanju ravnoteže je povećan za 33%, a maksimalna koncentracija glukuronida u plazmi smanjena za 19%). Malo je verovatno da bi istovremena primena zidovudina u dozi od 500 ili 600 mg/dan i atovakona tokom 3 nedelje za lečenje akutne PCP dovela do povećane incidence neželjenih reakcija koje se mogu pripisati povećanim koncentracijama zidovudina u plazmi. Posebno je potrebno pažljivo pratiti pacijente koji su na produženoj terapiji atovakonom.

Primena **valproinske kiseline**, **flukonazola** ili **metadona** sa zidovudinom dovodi do povećanja PIK sa odgovarajućim smanjenjem klirensa zidovudina. S obzirom na ograničene podatke klinički značaj je nejasan, ali ukoliko se bilo koji od navedenih lekova primenjuje sa zidovudinom neophodno je pratiti pojavu simptoma potencijalne toksičnosti zidovudina.

Egzacerbacija anemije zbog ribavirina bila je uočena kada je zidovudin bio deo terapijskog režima kojim se lečio HIV iako se tačan mehanizam još treba ustanoviti. Istovremena primena ribavirina sa zidovudinom nije preporučena zbog povišenog rizika od anemije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Trebalo bi razmotriti zamenu zidovudina u kombinovanom ART režimu lečenja ako je već uveden. To je izuzetno važno kod pacijenata kod kojih je ranije ustanovljena anemija indukovana zidovudinom.

Istovremena terapija, naročito akutna terapija sa nefrotoksičnim ili mijelosupresivnim lekovima (npr. **sistemska pentamidin**, **dapson**, **pirimetamin**, **kotrimoksazol**, **amfotericin**, **flucitozin**, **ganciklovir**, **interferon**, **vin kristin**, **vinblastin**, **doksorubicin**) može takođe da poveća rizik od neželjenih reakcija na zidovudin. Kada je istovremena primena nekog od ovih lekova neophodna, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega i hematoloških parametara, i po potrebi smanjivanje doze jednog ili više lekova.

Ograničeni podaci iz kliničkih studija ne ukazuju na značajno veći rizik od pojave neželjenih reakcija na zidovudin kada se primenjuje istovremeno sa **kotrimoksazolom**, **pentamidinom (aerosol)**, **pirimetaminom** i **aciklovirom** u dozama koje se primenjuju u profilaktičke svrhe.

**Klaritromicin** smanjuje resorpciju zidovudina. Navedena interakcija se može izbeći primenom navedenih lekova u razmaku od najmanje dva sata.

## Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća:

Upotreba zidovudina kod HIV-pozitivnih trudnica nakon 14. nedelje trudnoće, a potom terapija novorođenčadi je pokazala značajno smanjenje transmisije HIV infekcije sa majke na plod, na osnovu kulture virusa.

Rezultati pivotalne U.S. placebom kontrolisane studije su pokazali da zidovudin smanjuje transmisiju HIV infekcije sa majke na plod za oko 70%. U ovoj studiji, trudnice su imale broj CD4 limfocita od 200-1818/mm<sup>3</sup> (medijana 560/mm<sup>3</sup> u lečenoj grupi pacijenata), lečenje je započeto između 14. i 34. nedelje gestacije i nije postojala klinička indikacija za primenu zidovudina; novorođenčad su primala zidovudin do 6 nedelje starosti.

Odluka o primeni leka u cilju smanjenja rizika od vertikalne transmisije infekcije treba da se zasniva na proceni potencijalne koristi i potencijalnog rizika za fetus. HIV-pozitivne trudnice koje nameravaju da koriste zidovudin u cilju prevencije HIV transmisije na plod treba upozoriti da do infekcije može doći uprkos primenjenoj terapiji.

Nije poznata efikasnost zidovudina u cilju smanjenja vertikalne transmisije infekcije kod žena koje su prethodno bile na terapiji zidovudinom ili nekim drugim antiretrovirusnim lekom u dužem vremenskom periodu, ili kod žena inficiranih HIV sojevima sa smanjenom osetljivošću na zidovudin.

Nije poznato da li postoje dugotrajne posledice usled *in utero* i postnatalne izloženosti zidovudinu.

Na osnovu nalazi o karcinogenosti/mutagenosti kod životinja ne može se isključiti karcinogeni rizik za ljude (videti odeljak *Preklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*). Značaj ovih nalaza za inficiranu i neinficiranu odojčad izloženu zidovudinu nije poznat. Međutim, trudnice kod kojih se razmatra primena zidovudina, trebaju da budu upoznate sa ovim nalazima.

Veliki broj podataka dobijenih ispitivanjem kod trudnica (više od 3000 ishoda trudnoća) ukazuju da zidovudin nema malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost. Lek ZIDOSAN se može primenjivati tokom trudnoće ukoliko je od kliničkog značaja. Zidovudin treba da se primenjuje pre 14. nedelje gestacije samo ako potencijalna korist za majku i fetus prevazilazi potencijalni rizik. Studije sprovedene na skotnim pacovima (primenjena doza zidovudina 450 mg/kg/dan, oralno) i kunićima (primenjena doza zidovudina 500 mg/kg/dan, oralno), u periodu organogeneze, nisu pokazale teratogeni efekat. Međutim, u navedenim studijama primećeno je statistički značajno povećanje resorpcije fetusa kod pacova u dozama od 150 do 450 mg/kg/dan i kod kunića u dozi od 500 mg/kg/dan.

U daljem periodu navodi se studija sprovedena na pacovima (primenjene doze od 3000 mg/kg/dan su približne srednjoj letalnoj dozi od 3683 mg/kg) koja je pokazala uočljivu toksičnost po majku i povećanu učestalost fetalnih malformacija. U navedenoj studiji nije zabeležena teratogenost pri manjim dozama (<600 mg/kg/dan).

#### **Plodnost:**

Primena zidovudina nije uticala na mušku i žensku reproduktivnost kod pacova u dozama do 450 mg/kg/dan, oralno. Ne postoje podaci o uticaju zidovudina na humanu plodnost kod žena. Kod muškaraca primena zidovudina nije pokazala uticaj na broj, morfologiju i pokretljivost spermatozoida.

#### **Dojenje:**

Preporuka zdravstvenih stručnjaka je da HIV-inficirane žene ne doje kako bi se sprečila transmisija infekcije. Nakon primene pojedinačne doze od 200 mg zidovudina HIV-inficiranim dojiljama, srednja koncentracija zidovudina bila je slična u humanom mleku i u serumu. Preporučuje se da majke zaražene HIV-om ni u kom slučaju ne doje, kako bi se izbegla transmisija HIV-a.

#### **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja zidovudina na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Na osnovu farmakološkog profila leka ne može se očekivati nepovoljan uticaj na ove sposobnosti. Ipak, u proceni psihofizičkih sposobnosti pacijenata neophodno je uzeti u obzir i klinički status i profil mogućih neželjenih reakcija na lek.

#### **Neželjena dejstva**

Profil neželjenih reakcija na lek je slična kod odraslih i dece. Najozbiljnije neželjene reakcije uključuju anemiju (koja može da zahteva transfuziju), neutropeniju i leukopeniju. Učestalost pojave ovih neželjenih reakcija je

veća pri većim dozama leka (1200-1500 mg/dan), kod pacijenata sa uznapređovalom HIV-bolešću (naročito kod pacijenata sa slabom rezervom koštane srži pre lečenja) i posebno kod pacijenata kod kojih je broj CD4 limfocita manji od 100/mm<sup>3</sup>. Smanjenje doze ili prekid terapije u nekim slučajevima je neophodna.

Incidenca neutropenije bila je povećana kod pacijenata kod kojih su vrednosti neutrofila, hemoglobina i vitamina B<sub>12</sub> u serumu bile niske na početku terapije zidovudinom.

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene kod pacijenata lečenih zidovudinom.

Neželjene reakcije za koje postoji mogućnost da su povezane sa primenjenom terapijom su predstavljene prema klasifikaciji sistema organa i njihovoj apsolutnoj učestalosti. Prema učestalosti neželjene reakcije su definisane na sledeći način: veoma česte (≥1/10), česte (≥1/100 i <1/10), povremene (≥1/1000 i <1/100), retke (≥1/10000 i <1/1000) i veoma retke (<1/10000).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Česte: anemija, neutropenija i leukopenija

Povremene: pancitopenija sa hipoplazijom koštane srži, trombocitopenija

Retke: čista eritrocitna aplazija

Veoma retka: aplastična anemija

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Retke: laktatna acidoza u odsustvu hipoksemije, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji:

Retke: anksioznost i depresija

Poremećaji nervnog sistema:

Veoma česta: glavobolja

Česta: vrtoglavica

Retke: konvulzije, gubitak mentalne oštine, insomnija, parestezija, somnolencija

Kardiološki poremećaji:

Retka: kardiomiopatija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Povremena: dispnea

Retka: kašalj

Gastrointestinalni poremećaji:

Veoma česta: mučnina

Česte: povraćanje, dijareja i abdominalni bol

Povremena: flatulencija

Retke: pankreatitis, pigmentacija mukoze usne duplje, poremećaj čula ukusa i dispepsija

Hepatobilijarni poremećaji:

Česte: povišene vrednosti enzima jetre i bilirubina u krvi

Retka: poremećaj funkcije jetre kao što je ozbiljna hepatomegalija sa steatozom

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Povremene: osip i svrab

Retke: urtikarija, pigmentacija noktiju i kože, znojenje

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Česta: mialgija

Povremena: miopatija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Retka: učestalo mokrenje

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Retka: ginekomastija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Česta: slabost

Povremene: astenija, groznica, generalizovan bol

Retke: bol u grudima, sindrom sličan gripu, drhtavica

Raspoloživi podaci iz dve studije (otvorene, placebo kontrolisane) ukazuju da incidenca mučnine i ostalih često prijavljenih neželjenih reakcija konstantno opada tokom vremena u toku prvih nekoliko nedelja terapije lekom zidovudin.

Neželjene reakcije prilikom primene zidovudina u cilju prevencije transmisije infekcije na plod:

U placebo kontrolisanoj studiji, kod žena koje su bile na terapiji zidovudinom kao i u grupi koja je primala placebo, neželjene reakcije i abnormalni laboratorijski testovi su bili slični. Međutim, blaga i umerena anemija je primećena češće u grupi žena koje su bile na terapiji zidovudinom.

U istoj studiji, koncentracije hemoglobina kod dece koja su bila izložena lekom zidovudin su bile neznatno niže u odnosu na grupu dece koja je primala placebo, ali transfuzija nije bila potrebna. Anemija je korigovana u roku od 6 nedelja po završetku terapije zidovudinom. Ostale neželjene reakcije i abnormalni laboratorijski testovi su bili slični u obe grupe pacijenata. Nisu poznate dugotrajne posledice izloženosti *in utero* i izloženosti odojčadi zidovudinu.

Prilikom upotrebe zidovudina prijavljeni su slučajevi pojave laktatne acidoze, koja može biti sa fatalnim ishodom i obično je udružena sa ozbiljnom hepatomegalijom i hepatičnom steatozom.

Lečenje zidovudinom bilo je povezano sa gubitkom supkutanog masnog tkiva, koji je najizraženiji na licu, udovima i zadnjici. Pacijente koje primaju ZIDOSAN potrebno je često pregledati i pitati ih o znakovima lipoatrofije. Kada se takav razvoj otkrije, ne sme se nastaviti lečenje lekom ZIDOSAN.

Tokom antiretrovirusne terapije mogu se povećati telesna masa i koncentracije lipida i glukoze u krvi.

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije (CART), može doći do pojave inflamatorne reakcije na neke asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Zabeleženi su slučajevi osteonekroze, posebno kod pacijenata sa opšte prepoznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženosti kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Učestalost ispoljavanja nije poznata (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **Predožiranje**

### *Simptomi i znaci:*

Nisu zabeleženi specifični simptomi ili znaci kod akutnog predožiranja zidovudinom sem onih koji su navedeni kao neželjena dejstva: umor, glavobolja, povraćanje, ponekad i hematološki poremećaji. Zabeležen je slučaj predožiranja pacijenta sa dozom leka većom od 17 g, sa konstantnim vrednostima leka u serumu, bez kliničkih, biohemijskih ili hematoloških posledica.

### *Lečenje:*

Pacijente treba pažljivo pratiti u slučaju pojave toksičnosti leka (videti odeljak *Neželjena dejstva*) i primeniti neophodne suportivne mere. Čini se da hemodijaliza i peritonealna dijaliza imaju ograničen učinak na eliminaciju zidovudina, ali pospešuju eliminaciju metabolita glukuronida.

## **Lista pomoćnih supstanci**

### Sadržaj kapsule:

skrob, kukuruzni;  
natrijum-skrobglikolat (tip A);  
magnezijum-stearat;  
celuloza, mikrokristalna;

### Sastav tela kapsule:

titan-dioksid (E171);  
patent plavo (E131);  
brilijant crno (E151);  
želatin.

### Sastav kape kapsule:

titan-dioksid (E171);  
patent plavo (E131);  
brilijant crno (E151);  
želatin.

## **Inkompatibilnost**

Nisu poznate.

## **Rok upotrebe**

Tri (3) godine.

## **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.  
Lek čuvati van domašaja i vidokruga dece.

## **Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je plastični kontejner od polietilena visoke gustine (HDPE) sa plastičnim zatvaračem od polietilena visoke gustine (HDPE).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi plastični kontejner sa 100 kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

**Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.