

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АЗИМИТЕМ

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Азимитем

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** зидовудин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

#### **Состав**

1 таблетка содержит:

#### **Действующее вещество:**

Зидовудин 100 мг, 300 мг

#### **Вспомогательные вещества:**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

**Ядро:** карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) – 5,0 мг/15,0 мг, крахмал прежелатинизированный – 5,0 мг/15,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) – 0,4 мг/1,2 мг, магния стеарат – 0,6 мг/1,8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 86,0 мг/258,0 мг.

**Оболочка пленочная:** Готовая водорастворимая пленочная оболочка– 3,0 мг/9,0 мг.  
(Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) – 25,0 %, кополивидон – 22,5 %, полиэтиленгликоль 6000 (Макрогол 6000) – 9,5 %, глицерил каприлокапрат – 3,0 %, полидекстроза – 15,0 %, титана диоксид – 25,0 %).

#### **Описание**

Для дозировки 100 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые белого цвета.

Для дозировки 300 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, капсуловидные, двояковыпуклые с риской с одной стороны, белого цвета.

На поперечном разрезе таблетка белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

**Код АТХ:** J05AF01

#### **Фармакологическое действие**

#### ***Фармакодинамика***

*Механизм действия*

Зидовудин — противовирусный препарат, аналог тимидина, *in vitro* высокоактивный в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Зидовудин подвергается фосфорилированию как в инфицированных, так и в интактных клетках с образованием монофосфата посредством клеточной тиминкиназы. Последующее фосфорилирование зидовудина монофосфата до зидовудина дифосфата, а затем до зидовудина трифосфата катализируется клеточной тимидилаткиназой и неспецифическими киназами, соответственно.

Зидовудина трифосфат действует как ингибитор и субстрат для вирусной обратной транскриптазы. Образование провирусной ДНК блокируется встраиванием зидовудина трифосфата в ее цепь, что приводит к обрыву цепи. Конкуренция зидовудина трифосфата за обратную транскриптазу ВИЧ примерно в 100 раз сильнее, чем за клеточную  $\alpha$ -полимеразу ДНК человека.

Антагонизма между зидовудином и другими антиретровирусными препаратами (абакавир, диданозин, ламивудин и интерферон альфа) *in vitro* не наблюдалось.

Развитие резистентности к аналогам тимидина (зидовудин — один из них) происходит в результате постепенного накопления специфических мутаций в 6 кодонах (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинированных мутаций в кодонах 41 и 215 или накопления, по крайней мере, 4 из 6 мутаций. Данные мутации не вызывают перекрестную резистентность к другим аналогам нуклеозидов, что позволяет в дальнейшем применять для лечения ВИЧ-инфекции другие ингибиторы обратной транскриптазы.

Два вида мутаций приводят к развитию множественной лекарственной резистентности. В одном случае мутации происходят в 62, 75, 77, 116 и 151 кодонах обратной транскриптазы ВИЧ, и во втором случае речь идет о T69S мутации со вставкой 6-ти пар азотистых оснований в этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину, а также к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ). Оба вида этих мутаций значительно ограничивают терапевтические возможности при ВИЧ-инфекции.

Снижение чувствительности к зидовудину *in vitro* изолятов ВИЧ наблюдалось при длительном лечении ВИЧ-инфекции зидовудином. Имеющиеся данные указывают на то, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции частота и степень снижения чувствительности *in vitro* существенно меньше, чем на поздних стадиях заболевания. В настоящее время связь между чувствительностью к зидовудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии не

изучена. Определение чувствительности *in vitro* не было стандартизировано, и результаты могут варьировать в зависимости от методологических факторов.

Исследования *in vitro* зидовудина в комбинации с ламивудином показали, что резистентные к зидовудину изоляты вируса становятся чувствительными к зидовудину при одновременном приобретении резистентности к ламивудину. Клинические исследования продемонстрировали тот факт, что применение зидовудина в комбинации с ламивудином задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов вируса у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРТ). Зидовудин широко применяется как компонент комбинированной АРТ совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ или других классов (ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП ВИЧ), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)).

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Зидовудин хорошо всасывается после перорального приема, биодоступность составляет 60–70%. Средние значения максимальной концентрации в равновесном состоянии ( $C_{ss\ max}$ ) и минимальной концентрации в равновесном состоянии ( $C_{ss\ min}$ ) в плазме крови при приеме 5 мг/кг зидовудина на каждые 4 часа составляли 7,1 и 0,4 мкмоль, соответственно (или 1,9 и 0,1 мкг/мл).

#### *Распределение*

Связывание с белками плазмы крови относительно низкое, составляет 34–38%, поэтому взаимодействия с другими препаратами, влияющими на связывание с белками плазмы крови, маловероятно. Зидовудин проникает в спинномозговую жидкость, плаценту, амниотическую жидкость, кровь плода, сперму и грудное молоко.

#### *Метаболизм*

5'-глюкуронид зидовудина является основным конечным метаболитом зидовудина, определяется в плазме крови и моче и составляет примерно 50–80% от дозы препарата, которая выводится почками.

#### *Выведение*

Почечный клиренс зидовудина намного превышает клиренс креатинина, что указывает на преимущественное выведение зидовудина с помощью канальцевой секреции.

### Особые группы пациентов

#### *Дети*

Зидовудин хорошо всасывается из кишечника, биодоступность составляет 60–74% со средним значением 65%. У детей средний коэффициент отношения концентрации

зидовудина в спинномозговой жидкости и плазме крови варьировал от 0,52 до 0,85 через 0,5–4 часов после приема препарата внутрь.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика зидовудина у пациентов старше 65 лет не изучалась.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с прогрессирующим нарушением функции почек максимальная концентрация зидовудина в плазме крови повышается на 50% по сравнению с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. AUC зидовудина увеличивается на 100%, период полувыведения значительно не изменяется. При нарушении функции почек наблюдается существенная кумуляция основного метаболита 5' – глюкуронида зидовудина, однако признаков токсического действия при этом не наблюдается. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на выведение зидовудина, в то же время выведение 5' – глюкуронида зидовудина усиливается.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

При нарушении функции печени может наблюдаться кумуляция зидовудина вследствие снижения глюкуронизации, что может потребовать коррекции дозы препарата, однако поскольку имеются ограниченные данные, точные рекомендации предоставить невозможно.

#### *Беременность*

Фармакокинетика зидовудина изучалась в исследовании у 8 женщин в течение последнего триместра беременности. По мере увеличения срока беременности признаков накопления зидовудина не наблюдалось. Фармакокинетика зидовудина была сходна с таковой у небеременных взрослых.

Концентрация зидовудина в плазме крови грудных детей при рождении были аналогичны концентрациям в плазме крови у матерей, что согласуется с пассивным прохождением зидовудина через плаценту.

#### **Показания к применению**

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии. Лечение ВИЧ-инфекции у беременных женщин для снижения частоты трансплацентарной передачи ВИЧ от матери плоду.

#### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к зидовудину или любому из вспомогательных веществ препарата; нейтропения/лейкопения (число нейтрофилов менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  или  $750$  в мкл); анемия (гемоглобин ниже  $75$  г/л или  $4,65$  ммоль/л); масса тела менее  $30$  кг (для данной лекарственной формы).

## **С осторожностью**

Пациенты пожилого возраста; угнетение костномозгового кроветворения; анемия (гемоглобин 75–90 г/л); нейтропения/лейкопения (число нейтрофилов 0,75-1,0 x 10<sup>9</sup>/л или 750–1000 в мкл); дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты; печеночная недостаточность; гепатомегалия, гепатит или любые факторы риска заболеваний печени; ожирение.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### ***Фертильность***

Отсутствуют данные по влиянию зидовудина на фертильность у женщин. У мужчин применение зидовудина не влияет на количество, морфологию и подвижность сперматозоидов.

### ***Беременность***

Зидовудин проникает через плаценту. Препарат Азимитем можно применять ранее 14 недель беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Имеются сообщения о незначительном, преходящем повышении концентрации лактата в сыворотке крови, которое может быть обусловлено дисфункцией митохондрий у новорожденных и младенцев, подвергающихся воздействию НИОТ во внутриутробном или перинатальном периоде. Клиническая значимость преходящего повышения концентрации лактата в сыворотке крови неизвестна. Имеются очень редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадков и прочих неврологических нарушений (например, увеличение тонуса мышц). Тем не менее, причинно-следственная связь между данными явлениями и внутриутробной или перинатальной экспозицией НИОТ не установлена. Эти данные не влияют на настоящие рекомендации по применению АРТ при беременности по профилактике вертикальной передачи ВИЧ.

### ***Профилактика передачи ВИЧ от матери плоду***

В исследовании АСТG 076 применение зидовудина после 14 недель беременности с последующим назначением его у новорожденных приводило к снижению частоты вертикальной передачи ВИЧ (частота инфицирования 23% в группе плацебо по сравнению с 8% в группе зидовудина). Терапия зидовудином для приема внутрь начиналась в период между 14-й и 34-й неделями беременности и продолжалась до начала родов. Во время родов зидовудин вводили внутривенно. Новорожденные получали зидовудин внутрь до 6-недельного возраста. Новорожденным, неспособным принимать препарат внутрь, вводили зидовудин в виде инъекции. В исследовании монотерапия зидовудином при приеме внутрь у беременных женщин, начиная с 36-недели

беременности и до родов, приводила к значительному снижению частоты передачи ВИЧ от матери плоду (частота инфекции 19% в группе плацебо по сравнению с 9% в группе зидовудина). В этом исследовании матери не кормили грудью своих грудных детей.

Отдаленные последствия применения зидовудина у детей, получивших его во внутриутробном или неонатальном периодах, неизвестны. На основании данных по канцерогенности и мутагенности у животных нельзя полностью исключить возможность канцерогенного влияния у человека. Значимость этих данных для инфицированных и неинфицированных грудных детей, подвергавшихся воздействию зидовудина, неизвестна. Однако беременные женщины, рассматривающие применение зидовудина во время беременности, должны учитывать эти данные.

### ***Период грудного вскармливания***

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку зидовудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи.

Лечение зидовудином должен проводить врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

*Взрослые и дети с массой тела не менее 30 кг*

Препарат назначается в дозе 300 мг два раза в день в составе комбинированной терапии. Препарат необходимо проглотить не разжевывая.

*Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика зидовудина у пациентов в возрасте старше 65 лет не изучалась, однако с учетом возрастного снижения функции почек и возможных изменений показателей периферической крови у таких пациентов необходимо соблюдать особую осторожность при применении зидовудина и осуществлять соответствующее наблюдение перед и во время лечения препаратом.

*Пациенты с нарушениями функции почек*

При тяжелых нарушениях функции почек рекомендуемая суточная доза зидовудина составляет 300–400 мг. В зависимости от реакции со стороны периферической крови и клинического эффекта может потребоваться дальнейшая корректировка дозы. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают значимого влияния на выведение зидовудина, однако ускоряют выведение его глюкуронидного метаболита. Для пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, рекомендуемая доза зидовудина составляет 100 мг каждые 6–8

часов.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Данные, полученные у больных с циррозом печени, свидетельствуют о том, что у пациентов с печеночной недостаточностью может происходить кумуляция зидовудина из-за пониженной глюкуронизации, в связи с этим, может потребоваться коррекция дозы. Если мониторинг концентрации зидовудина в плазме невозможно, то врачу следует обращать особое внимание на клинические признаки непереносимости препарата и при необходимости провести корректировку дозы и/или увеличить интервал между введением доз.

#### *Коррекция дозы при нежелательных реакциях со стороны системы кроветворения*

Адекватная коррекция режима дозирования – уменьшение дозы, или отмена зидовудина может потребоваться у пациентов при нежелательных реакциях со стороны системы кроветворения, в случае снижения уровня гемоглобина до 75–90 г/л (4,65–5,59 ммоль/л) или количества лейкоцитов до  $0,75–1,0 \times 10^9/л$ .

#### *Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду*

Доказана эффективность двух режимов дозирования зидовудина:

1. Беременным женщинам, начиная с 14 недели беременности рекомендуется назначать зидовудин внутрь в дозе 500 мг в сутки (по 100 мг 5 раз в сутки) до начала родов. Во время родов и родоразрешения необходимо применять зидовудин в другой лекарственной форме – раствор для инфузий.
2. Беременным женщинам, начиная с 36 недель беременности рекомендуется назначать зидовудин внутрь по 300 мг 2 раз в день до начала родов и 300 мг каждые 3 часа до родоразрешения.

#### **Побочное действие**

Профиль нежелательных реакций при применении зидовудина сходен у взрослых и детей. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определена следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ , включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании данных клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Часто – анемия (может вызвать необходимость в переливании крови), нейтропения и лейкопения.

Данные нарушения встречались чаще при применении более высоких доз (1200–1500 мг/сутки) и у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения), в частности, у пациентов с числом CD4 клеток менее 100 /мм<sup>3</sup>. Может возникнуть необходимость в снижении дозы или прекращении терапии. Частота встречаемости нейтропении также была повышена у пациентов со сниженным числом нейтрофилов, сниженной концентрацией гемоглобина и сниженной сывороточной концентрацией витамина В<sub>12</sub> в начале терапии зидовудином.

Нечасто – тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга).

Редко – истинная эритроцитарная аплазия.

Очень редко – апластическая анемия.

*Нарушения со стороны эндокринной системы*

Редко – гинекомастия.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Часто – гиперлактатемия.

Редко – лактоацидоз, анорексия.

*Нарушения психики*

Редко - тревога, депрессия.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Очень часто – головная боль.

Часто – головокружение.

Редко – бессонница, парестезии, сонливость, снижение ясности мышления, судороги.

*Нарушения со стороны сердца*

Редко - кардиомиопатия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Нечасто – одышка.

Редко – кашель.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Очень часто – тошнота.

Часто – рвота, боль в животе, диарея.

Нечасто – метеоризм.

Редко – пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Часто – повышение активности ферментов печени и концентрации билирубина в крови.

Редко – поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом; панкреатит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто – сыпь, кожный зуд.

Редко – пигментация ногтей и кожи, крапивница, повышенное потоотделение.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Часто – миалгия.

Нечасто – миопатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Редко – учащенное мочеиспускание.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Часто – недомогание.

Нечасто – лихорадка, генерализованный болевой синдром, астения.

Редко – озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром.

Имеющиеся данные, полученные как в плацебо-контролируемых, так и в открытых исследованиях зидовудина для приема внутрь, указывают на закономерное снижение частоты встречаемости тошноты и других часто сообщаемых клинических нежелательных реакций в динамике на протяжении нескольких недель терапии зидовудином.

*Нежелательные реакции при применении зидовудина для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду*

В плацебо-контролируемом исследовании (ACTG 076) беременные женщины хорошо переносили зидовудин в рекомендованных дозах. Клинические нежелательные реакции и отклонения результатов лабораторных исследований от нормы были сходными в группах зидовудина и плацебо.

В том же исследовании у детей грудного возраста, подвергшихся воздействию зидовудина, применяемого по данному показанию, концентрация гемоглобина была незначительно ниже, чем у детей грудного возраста в группе плацебо, но потребность в переливании крови отсутствовала. Анемия разрешилась в течение 6 недель после завершения терапии зидовудином. Другие клинические нежелательные реакции и отклонения результатов лабораторных исследований от нормы были сходными в группах зидовудина и плацебо. Долгосрочные последствия внутриутробного воздействия зидовудина и его влияния на детей в грудном возрасте неизвестны.

*Липоатрофия*

Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки, что было наиболее выражено на лице, конечностях и ягодицах. Во время терапии препаратом

Азимитом пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии терапию препаратом Азимитом следует прекратить.

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

Возможны чувство усталости, головная боль, рвота; очень редко: изменения со стороны показателей крови. Имеется одно сообщение о передозировке неизвестным количеством зидовудина, когда концентрация зидовудина в крови превышала в 16 раз обычную терапевтическую концентрацию, тем не менее, при этом клинические, биохимические или гематологические симптомы отсутствовали.

#### *Лечение*

Симптоматическая терапия и поддерживающая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ не обладают высокой эффективностью для удаления зидовудина из организма, но ускоряют выведение его метаболита – 5'-глюкуронида зидовудина.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Зидовудин преимущественно выводится в виде неактивного, представляющего собой глюкуронидный конъюгат, образующийся в печени. Препараты, имеющие сходный путь выведения, потенциально могут ингибировать метаболизм зидовудина.

Зидовудин применяется в комбинированной АРТ вместе с другими НИОТ и препаратами из других групп (ИП ВИЧ, ННИОТ).

Перечень взаимодействий, перечисленных ниже, не следует считать исчерпывающим, однако они характерны для препаратов, которые требуют осторожного применения вместе с зидовудином.

*Атовахон:* зидовудин не влияет на фармакокинетические параметры атовахона. Атовахон замедляет трансформацию зидовудина в глюкуронидный метаболит (AUC зидовудина в равновесном состоянии увеличивается на 33% и максимальные концентрации глюкуронида уменьшаются на 19%). Маловероятно изменение профиля безопасности зидовудина в дозах 500 или 600 мг/сутки, при сочетанном применении с атовахоном в течение 3 недель. При необходимости более длительного сочетанного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

*Кларитромицин:* уменьшает всасывание зидовудина. Перерыв между применением зидовудина и кларитромицина должен составлять не менее 2 часов.

*Ламивудин:* наблюдается умеренное повышение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) зидовудина на 28% при одновременном применении с ламивудином, однако, общая

экспозиция (AUC) при этом не изменяется. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

*Фенитоин:* при одновременном применении зидовудина с фенитоином снижается концентрация последнего в плазме крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина; следует контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови при применении этой комбинации.

*Пробенецид:* ограниченные данные показали, что пробенецид снижает глюкуронизацию и увеличивает средний период полувыведения и AUC зидовудина. Выведение почками глюкуронида (и, возможно, самого зидовудина) снижается в присутствии пробенецида.

*Рибавирин:* нуклеозидный аналог рибавирин является антагонистом зидовудина, и их комбинации следует избегать.

*Рифампицин:* ограниченные данные показали, что комбинация зидовудина с рифампицином приводит к снижению AUC для зидовудина на  $48\% \pm 34\%$ , однако клиническое значение этого изменения не известно.

*Ставудин:* зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование ставудина при совместном применении. Поэтому ставудин не рекомендуется применять совместно с зидовудином.

*Вальпроевая кислота, флуконазол, метадон:* снижают клиренс зидовудина, из-за чего повышается его системная экспозиция.

*Доксорубицин:* следует избегать совместного применения зидовудина и доксорубицина, так как несовместимость была продемонстрирована *in vitro*.

*Другие:* ацетилсалициловая кислота, кодеин, метадон, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, инозин пранобекс могут нарушать метаболизм зидовудина путем конкурентного ингибирования глюкуронизации или прямого подавления микросомального метаболизма в печени. К возможности применения этих препаратов в комбинации с препаратом Азимитем, особенно для длительной терапии, следует подходить с осторожностью.

Комбинация препарата Азимитем, особенно при неотложной терапии, с потенциально нефротоксическими и миелотоксическими препаратами (например, пентамидином, дапсоном, пириметамином, ко-тримоксазолом, амфотерицином В, флуцитозином, ганцикловиром, интерфероном альфа, винкристином, винбластином, доксорубицином) может повышать риск развития побочных реакций на препарат Азимитем. Необходимо наблюдение за функцией почек и формулой крови; при необходимости снижают дозы препаратов.

Так как у некоторых пациентов, получающих зидовудин, могут развиваться оппортунистические инфекции, существует вероятность, что придется рассмотреть сопутствующее использование профилактической антибактериальной терапии. Такая профилактика включала ко-тримоксазол, пентамидин в аэрозольной форме, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные клинических исследований зидовудина не указывают на значительно увеличенный риск развития нежелательных реакций на зидовудин с этими лекарственными препаратами.

### **Особые указания**

Пациентов следует предупредить о возможных последствиях одновременного применения других лекарственных препаратов без назначения врача.

Пациентов следует предупредить о том, что не доказано предотвращение риска передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или при контакте с инфицированной кровью при применении зидовудина, поэтому пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Зидовудин не излечивает ВИЧ-инфекцию, и у пациентов сохраняется риск развития заболеваний, связанных с угнетением иммунитета, в том числе оппортунистических инфекций и новообразований. Хотя было показано снижение риска развития оппортунистических инфекций при применении зидовудина, данные по риску развития новообразований, в том числе лимфом, ограничены. Имеющиеся данные по пациентам, получавшим лечение по поводу ВИЧ-инфекции на поздних стадиях, указывают на то, что риск развития лимфомы соответствует таковому у пациентов, не получавших лечение. У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции, получающих долгосрочное лечение, риск развития лимфомы неизвестен.

Беременным женщинам, рассматривающим возможность применения зидовудина во время беременности для профилактики передачи ВИЧ своим детям, следует сообщить о том, что в некоторых случаях передача вируса может произойти, несмотря на терапию.

### ***Профилактика, после вероятного заражения ВИЧ***

Согласно международным рекомендациям (Центр по контролю и профилактике заболеваний – июнь 1998), при случайном контакте с кровью ВИЧ-инфицированного человека (например, через инъекционную иглу), необходимо срочно (в течение 1–2 ч) начать комбинированную терапию зидовудином и ламивудином. В случае более высокого риска заражения в схему антиретровирусной терапии должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеазы. Антиретровирусное профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Контролируемые клинические исследования профилактического лечения после случайного заражения не проводились,

обосновывающие данные ограничены. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить возможность сероконверсии.

### ***Нежелательные реакции со стороны крови***

У принимающих зидовудин пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции с наличием симптомов можно ожидать развитие анемии (обычно наблюдается через 6 недель после начала применения зидовудина, но иногда возникает раньше), нейтропении (обычно наблюдается через 4 недели после начала применения зидовудина, но иногда возникает раньше) и лейкопении (обычно вторичной по отношению к нейтропении). Чаще всего данные явления развиваются при применении более высоких доз зидовудина (1200–1500 мг/сутки) и у пациентов со сниженным костномозговым резервом до начала лечения, особенно на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Необходимо тщательно контролировать гематологические показатели. Для пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции с наличием симптомов рекомендуется проведение анализа крови, по крайней мере, каждые две недели в течение первых трех месяцев терапии и впоследствии не реже одного раза в месяц. У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции (при неистощенном костномозговом резерве) нежелательные реакции со стороны крови встречаются нечасто. В зависимости от общего состояния пациента анализ крови можно проводить реже, например, каждые 1-3 месяца.

При уменьшении концентрации гемоглобина до 7,5–9,0 г/дл (4,65–5,59 ммоль/л) или уменьшении числа нейтрофилов до  $0,75-1,0 \times 10^9/\text{л}$  можно снизить суточную дозу до появления признаков восстановления костного мозга; в качестве альтернативы можно ускорить восстановление путем краткосрочного (2–4 недели) прерывания терапии препаратом Азимитем. Восстановление костного мозга обычно наблюдается в течение 2 недель, после чего можно возобновить лечение препаратом Азимитем в более низкой дозе. У пациентов с выраженной анемией коррекция дозы не всегда устраняет необходимость в переливании крови.

### ***Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом***

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов, включая зидовудин, принимаемыми как по отдельности, так и в комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.

Клинические симптомы, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, включают общую слабость, анорексию, отсутствие аппетита, стремительную необъяснимую потерю веса. нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в

животе), нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Лечение препаратом Азимитом необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Азимитом для лечения любого пациента (в особенности - женщин с избыточной массой тела) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя).

Пациенты с ко-инфекцией вирусом гепатита С, получающие лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять собой группу особого риска. Пациенты с повышенным риском требуют особого внимания.

При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (может проявляться гепатомегалией и стеатозом даже в отсутствие выраженного повышения активности трансаминаз) лечение препаратом Азимитом необходимо приостановить.

### ***Липоатрофия***

Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки. Частота возникновения и степень тяжести липоатрофии связаны с суммарной экспозицией. Такая потеря жировой клетчатки, которая наиболее выражена на лице, конечностях и ягодицах, может быть обратимой лишь частично, и улучшение может наступить только через несколько месяцев после перехода на схему лечения, не содержащую зидовудин.

Во время терапии зидовудином и другими препаратами, содержащими зидовудин, пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии по возможности следует перейти на альтернативный режим терапии.

### ***Сывороточные липиды и глюкоза крови***

Концентрация сывороточных липидов и глюкозы крови может повышаться во время антиретровирусной терапии. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

### ***Синдром восстановления иммунитета***

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может привести к усилению симптоматики или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и имело атипичное течение.

#### ***Сопутствующий вирусный гепатит С***

При применении зидовудина в составе схемы лечения ВИЧ-инфекции были зарегистрированы случаи обострения анемии на фоне приема рибавирина, точный механизм этого явления остается неизвестным. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение зидовудина с рибавирином. Если зидовудин уже включен в схему комбинированной антиретровирусной терапии, следует рассмотреть возможность его замены. Это особенно важно для пациентов с наличием индуцированной зидовудином анемии в анамнезе.

У пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С и получающих комбинированную антиретровирусную терапию по поводу ВИЧ одновременно с интерфероном альфа в сочетании с рибавирином или без него, наблюдалось развитие печеночной недостаточности (иногда с летальным исходом). Необходимо обеспечить наблюдение за пациентами, получающими интерферон альфа с рибавирином или без него и препарат Азимитем, с целью выявления токсического действия, связанного с лечением, особенно развития печеночной недостаточности, нейтропении и анемии.

В таких случаях следует рассмотреть вопрос о прекращении применения препарата Азимитем. Также следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения применения интерферона альфа, рибавирина или обоих препаратов в случае усиления клинических проявлений токсичности, включая развитие печеночной недостаточности (например, более 6 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. инструкцию по применению для интерферона альфа и рибавирина).

#### ***Миопатия и миозит***

Миопатия и миозит с патологическими изменениями, характерными для течения ВИЧ-инфекции, были связаны с положительным применением препарата Азимитем.

***Совместное применение с препаратами, содержащими зидовудин***

Препарат Азимитем не следует принимать совместно с препаратами, содержащими зидовудин в качестве одного из компонентов.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.**

Исследования не проводились, однако следует соблюдать осторожность при работе или управлении автомобилем, механизмами, нужно иметь в виду возможность развития побочных реакций, такие как головокружение, сонливость, заторможенность, судороги.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 300 мг

***Первичная упаковка лекарственного препарата***

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20, 50, 60, 100, 200 или 500 таблеток (для стационаров) помещают в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

***Вторичная упаковка лекарственного препарата***

По 1, 2, 3, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

От 1 до 150 банок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку – короб из гофрированного картона (для стационаров).

**Срок годности**

4 года.

Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: [info@pharmasyntez.com](mailto:info@pharmasyntez.com)

**Производитель**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184

**Организация, принимающая претензии потребителей**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: [info@pharmasyntez.com](mailto:info@pharmasyntez.com)