

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азимитем, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Азимитем, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: зидовудин.

Азимитем, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг зидовудина.

Азимитем, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг зидовудина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Азимитем, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые белого цвета.

Азимитем, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, капсуловидные, двояковыпуклые с риской с одной стороны, белого цвета.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые и дети с массой тела не менее 30 кг

Препарат назначается в дозе 300 мг два раза в день в составе комбинированной терапии.

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.

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 $0,75\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Особые группы пациентов

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.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Препарат необходимо проглотить не разжевывая.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к зидовудину, или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- 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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

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 $0,75\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$ можно снизить суточную дозу до появления признаков восстановления костного мозга; в качестве альтернативы можно ускорить восстановление путем краткосрочного (2–4 недели) прерывания терапии препаратом Азимитом. Восстановление костного мозга обычно наблюдается в течение 2 недель, после чего можно возобновить лечение препаратом Азимитом 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. carini*). 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 применять совместно с препаратами, содержащими зидовудин в качестве одного из компонентов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Зидовудин преимущественно выводится в виде неактивного метаболита, 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 рибавирина 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 препараты: 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 Азимитом, особенно для длительной терапии, следует подходить с осторожностью.

Комбинация препарата Азимитом, 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 Азимитом. 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Зидовудин поникает 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 АСТГ 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.

Лактация

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.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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 $100 /\text{мм}^3$. 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 В₁₂ в начале терапии зидовудином.

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

Редко – истинная эритроцитарная аплазия.

Очень редко – апластическая анемия.

Эндокринные нарушения

Редко – гинекомастия.

Нарушения метаболизма 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.

Желудочно-кишечные нарушения

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 мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто – миалгия.

Нечасто – миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко – учащенное мочеиспускание.

Общие нарушения и реакции 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AF01

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 α -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)).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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

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.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

карбоксиметилкрахмал натрия (примогель);
крахмал прежелатинизированный;
кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300);
магния стеарат;
целлюлоза микрокристаллическая.

Пленочная водорастворимая оболочка (готовая водорастворимая оболочка):

гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза);
кополивидон;
полиэтиленгликоль 6000 (макрогол 6000);
глицерил каприлокапрат;
полидекстроза;
титана диоксид.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (банке или пачке) производителя при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

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).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

Телефон: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

Телефон: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Азимитем доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eec.eaeunion.org>