

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан

от « 11 » 06 \_\_\_\_\_ 2014 г.

№ 417 \_\_\_\_\_



**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Ретровир®**

**Торговое название**

Ретровир®

**Международное непатентованное название**

Зидовудин

**Лекарственная форма**

Раствор для приема внутрь 10 мг/мл, 200 мл

**Состав**

5 мл раствора содержат

*активное вещество* – зидовудин 50 мг,

*вспомогательные вещества*: сироп глюкозы гидрогенизированный, глицерин, кислота лимонная безводная<sup>1</sup>, натрия бензоат, натрия сахарин, ароматизатор клубничный, ароматизатор «белый сахар», вода очищенная.

<sup>1</sup> – вместо кислоты лимонной безводной может использоваться кислоты лимонной моногидрат

**Описание**

Прозрачный бледно-желтый раствор с характерным клубничным запахом.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусные препараты для системного применения. Нуклеозиды – ингибиторы обратной транскриптазы. Зидовудин.

Код АТХ J05AF01

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

*Фармакокинетика у взрослых*

*Всасывание*

Зидовудин хорошо всасывается из кишечника. Биодоступность составляет 60-70 %. Средняя равновесная максимальная  $C_{ss \max}$  и  $C_{ss \min}$  после приема



внутри раствора зидовудина в дозе 5мг/кг каждые 4 часа составляют 7.1 и 0.4 мкМ (или 1.9 и 0.1 мкг/мл), соответственно.

Зидовудин фосфорилируется в пораженных и непораженных вирусом клетках до монофосфатных (МФ) производных при помощи клеточной тимидинкиназы.

#### *Распределение*

Через 2-4 ч после перорального приема у взрослых среднее соотношение концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости и в плазме крови составляет 0,5, а у детей через 0,5-4 часа этот показатель равен 0,52-0,85. Зидовудин проникает через плаценту и определяется в амниотической жидкости и в крови плода. Зидовудин также был обнаружен в сперме и в грудном молоке. Связывание препарата с белками плазмы крови составляет 34 – 38 %, соответственно, конкурентное связывание с другими препаратами по механизму замещения не предполагается.

#### *Метаболизм*

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

#### *Выведение*

Средний период полувыведения, средний общий клиренс и объем распределения составляют 1.1 часа, 27.1 мл/мин/кг и 1.6 л/кг, соответственно.

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

#### Фармакокинетика у детей

У детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели сходны с таковыми у взрослых.

Зидовудин хорошо всасывается из кишечника, биодоступность составляет 60-74 % со средним значением 65 %.

После приема внутрь раствора зидовудина в дозе 120 мг /м<sup>2</sup> поверхности тела и 180 мг/ м<sup>2</sup> уровень C<sub>ss</sub> max составляет 1.19 мкг/ мл (4.45 мкМ) и 2.06 мкг/мл (7.7мкМ), соответственно.

Основным метаболитом является 5'-глюкуронид. Почечный клиренс зидовудина намного превышает клиренс креатинина, что указывает на его значительное выведение с помощью канальцевой секреции. У новорожденных в возрасте младше 14 дней жизни наблюдается снижение глюкуронизации зидовудина с последующим повышением его биодоступности, снижением клиренса и удлинением периода полувыведения. У детей старше 14 дней жизни фармакокинетика зидовудина сходна с таковой у взрослых.

#### Пожилые

Исследований по изучению фармакокинетики у пациентов старше 65 лет не проводилось.

#### Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью максимальная концентрация зидовудина в плазме крови повышена на 50 % по сравнению с его концентрацией у пациентов без нарушения функции почек. Системная экспозиция препарата (определяется как площадь под кривой соотношения концентрация-время) повышена на 100 %, период полувыведения препарата значительно не меняется. При почечной недостаточности наблюдается существенная кумуляция основного метаболита глюкуроонида, но признаков токсического действия при этом не выявляется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на элиминацию зидовудина, в то же время выведение глюкуроонида усиливается.

#### Нарушение функции печени

При печеночной недостаточности может наблюдаться кумуляция зидовудина вследствие снижения его глюкуронизации, что может потребовать корректировки дозы препарата, но в связи с ограниченными данными отсутствуют конкретные рекомендации для данной категории пациентов.

#### Беременные женщины

Имеются данные по фармакокинетике зидовудина у женщин в последнем триместре беременности. При прогрессировании беременности не наблюдалось эффекта кумуляции зидовудина. Фармакокинетика зидовудина была идентична данным небеременных женщин. В связи с пассивным механизмом прохождения зидовудина через плаценту, его концентрация в плазме плода была идентична концентрации в плазме матери.

#### **Фармакодинамика**

Ретровир® - противовирусный препарат, высокоактивный в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Дальнейшее фосфорилирование зидовудина-монофосфата до зидовудина ди- и трифосфата (ТФ) катализируется клеточной тимидинкиназой и неспецифическими киназами, соответственно.

Зидовудина трифосфат (ТФ) действует как ингибитор и субстрат для вирусной обратной транскриптазы. Образование вирусной ДНК блокируется внедрением зидовудина-ТФ в ее цепь, что приводит к обрыву цепи. Конкуренция зидовудина-ТФ за обратную транскриптазу ВИЧ примерно в 100 раз сильнее, чем за  $\alpha$ -полимеразу клеточной ДНК человека. Ретровир® не обладает антагонизмом в отношении других противовирусных препаратов (ламивудин, диданозин, интерферон-альфа, абакавир).

#### *Постконтактная профилактика ВИЧ*

Международные руководства по профилактике передачи ВИЧ-инфекции при случайном воздействии ВИЧ-инфицированной крови, например, при уколе иглой, рекомендуют начать комбинированную терапию зидовудином и ламивудином (Эпивир™) в течение 1-2 часов после воздействия. В случае более высокого риска заражения в режим лечения следует включить ингибиторы протеаз. Рекомендуется продолжать антиретровирусную профилактику в течение четырех недель. Контролируемые клинические исследования в поддержку данных рекомендаций ограничены. Сероконверсия может иметь место, несмотря на соответствующее лечение антиретровирусными препаратами.

## **Показания к применению**

- лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у детей и взрослых
- снижение частоты трансплацентарной передачи ВИЧ от ВИЧ-позитивных беременных женщин к плоду

## **Способ применения и дозы**

Лечение препаратом Ретровир® должен проводить врач, имеющий опыт ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

### Взрослые и подростки весом более 30 кг

Рекомендуемая доза препарата составляет 250-300 мг дважды в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

### Дети весом от 9 кг до 30 кг

Рекомендуемая доза препарата составляет 9 мг/кг дважды в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Максимальная доза не должна превышать 300 мг дважды в сутки.

### Дети весом от 4 кг до 9 кг

Рекомендуемая доза препарата Ретровир® составляет 12 мг/кг дважды в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Отсутствуют рекомендации для детей весом менее 4 кг.

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

Эффективны 2 схемы профилактики.

1. Беременным женщинам, начиная с 14 недель беременности, рекомендуется назначать препарат Ретровир® внутрь до начала родов в дозе 500 мг/сутки (по 100 мг 5 раз в сутки). Во время родов препарат Ретровир® назначается внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 1 часа, затем необходимо продолжить внутривенную инфузию в дозе 1 мг/кг/час до момента наложения зажима на пуповину. Новорожденным назначается Ретровир® внутрь в виде раствора в первые 12 часов после рождения вплоть до 6 недели из расчета 2 мг/кг каждые 6 часов. Необходимо использовать подходящий размер дозирующего шприца для точного определения дозы. Если новорожденные не могут получать препарат Ретровир® внутрь, им необходимо назначать Ретровир® в виде 30-минутных внутривенных инфузий в дозе 1.5 мг/кг массы тела каждые 6 часов.
2. С 36 недель беременности рекомендуется применение препарата Ретровир® внутрь в дозе 300 мг 2 раза в сутки до начала родов, а затем 300 мг каждые 3 часа до окончания родов.

### *Инструкция по применению*

Используйте вложенный в упаковку шприц-дозатор для более точного дозирования.

1. Откройте флакон и отложите крышку
2. Закрепите пластиковый адаптер у горлышка флакона, крепко удерживая флакон
3. Плотно вставьте дозирующий шприц в адаптер
4. Переверните флакон
5. Оттяните поршень шприца и наберите первую часть рекомендованной Вам дозы
6. Переверните флакон и отсоедините шприц от адаптера
7. Введите все количество препарата в ротовую полость непосредственно из шприца по направлению к внутренней поверхности щеки, медленно продвигая поршень шприца к его основанию. Данная манипуляция позволит Вам проглотить раствор, не вызывая затруднений с глотанием. Не нажимайте на поршень слишком сильно и не вводите препарат слишком быстро по направлению к задней стенке глотки, так как это может привести к возникновению кашлевого рефлекса.
8. Повторите шаги 3 – 7 до момента, пока вся рекомендованная доза не будет принята
9. Не оставляйте шприц во флаконе. Выньте адаптер и шприц из флакона и тщательно промойте их в чистой воде. Убедитесь, что шприц и адаптер высохли до момента их повторного использования.
10. Тщательно закройте флакон крышкой

### *Почечная недостаточность*

При тяжелой почечной недостаточности рекомендуемая доза препарата составляет 300-400 мг в сутки. В зависимости от реакции со стороны периферической крови и клинического эффекта, может потребоваться дальнейшая корректировка дозы. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на элиминацию зидовудина, в то же время выведение глюкуронида усиливается. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, рекомендуемая доза препарата Ретровир® составляет 100 мг каждые 6-8 часов.

### *Печеночная недостаточность*

Данные, полученные у пациентов с циррозом печени, предполагают возможную кумуляцию зидовудина вследствие снижения глюкуронизации, что может потребовать корректировки дозы препарата, но в связи с ограниченными данными отсутствуют конкретные рекомендации для данной категории пациентов. Если контроль уровня зидовудина в плазме невозможен, то врачу следует обращать особое внимание на клинические признаки непереносимости препарата и при необходимости провести корректировку дозы и/или увеличить интервал между введением доз.

### *Побочные реакции со стороны органов кроветворения*

Изменение в дозировании или отмена препарата Ретровир® может потребоваться у пациентов с неблагоприятными реакциям со стороны

органов кроветворения, у которых содержание гемоглобина уменьшается до 7.5-9.0 г/дл (4.65-5.59 ммоль/л) или количество нейтрофилов снижается до  $0.75-1.0 \times 10^9/\text{л}$ .

#### *Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика зидовудина у пациентов в возрасте старше 65 лет не изучалась. Однако, учитывая возрастное снижение функции почек и возможные изменения в показателях периферической крови, у таких пациентов необходимо соблюдать особую осторожность при назначении препарата Ретровир® и осуществлять соответствующее наблюдение перед началом и во время лечения препаратом.

### **Побочные действия**

Профиль побочных эффектов схож у взрослых и детей.

Очень часто ( $>1/10$ ), часто ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $>1/1,000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $>1/10,000$ ,  $<1/1,000$ ), очень редко ( $<1/10,000$ ).

#### *Очень часто*

- головная боль
- тошнота

#### *Часто*

- анемия (может потребовать гемотрансфузий), нейropения и лейкопения; эти состояния развиваются при применении высоких доз Ретровира® (1200-1500 мг/сутки) и у пациентов с тяжелой степенью ВИЧ-инфекции (особенно у пациентов со сниженным резервом костного мозга до начала лечения), преимущественно при снижении числа CD<sub>4</sub> клеток ниже  $100/\text{мм}^3$ ; в этих случаях может потребоваться снижение дозы Ретровира® или его отмена; частота развития нейropения возрастает у пациентов, у которых наблюдалось снижение количества нейтрофилов, содержания гемоглобина и витамина B<sub>12</sub> в сыворотке в начале лечения

- гиперлактатемия
- головокружение, недомогание
- рвота, боли в области живота, диарея
- повышение уровня билирубина и печеночных ферментов
- миалгия

#### *Нечасто*

- тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга)
- одышка
- метеоризм
- кожная сыпь, кожный зуд
- миопатии
- лихорадка, болевой синдром, астения

#### *Редко*

- аплазия красного ростка
- молочнокислый ацидоз
- анорексия

- перераспределение/накопление жировых отложений (имеет мультифакторную этиологию, в частности, использование комбинированной терапии антиретровирусными препаратами)
- бессонница, парестезии, сонливость, снижение скорости мышления, судороги
- кардиомиопатия
- пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия, панкреатит
- выраженная гепатомегалия со стеатозом
- пигментация ногтей и кожи, крапивница и повышенное потоотделение
- учащенное мочеиспускание
- гинекомастия
- озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобные симптомы
- кашель
- беспокойство, депрессия

*Очень редко*

- апластическая анемия

После нескольких недель терапии частота возникновения тошноты и других наиболее распространенных побочных реакций на Ретровир® уменьшается.

*Побочные реакции, возникающие при применении Ретровира® для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду*

У детей наблюдалось снижение содержания гемоглобина, которое, однако, не требует проведения гемотрансфузий. Анемия исчезает в течение 6 недель после завершения терапии препаратом Ретровир®. Отдаленные последствия применения препарата Ретровир® *in utero* и у новорожденных неизвестны.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к зидовудину или любому другому компоненту препарата
- нейтропения (число нейтрофилов менее  $0.75 \times 10^9$ /л)
- снижение содержания гемоглобина (менее 7.5 г/дл или 4.65 ммоль/л)
- детский возраст до 3 месяцев и масса тела менее 4 кг
- период лактации

С осторожностью: печеночная недостаточность

### **Лекарственные взаимодействия**

Так как зидовудин выводится преимущественно посредством печеночного метаболизма в виде неактивного метаболита, препараты с аналогичным механизмом действия (глюкоронизация) могут потенциально подавлять метаболизм Ретровира®.

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

*Атоваквон:* зидовудин не нарушает фармакокинетику атоваквона. Однако, данные фармакокинетики показывают, что атоваквон снижает скорость метаболизма зидовудина в его метаболит 5'-глюкуронид (AUC при

достижении целевых концентраций зидовудина повышалась на 33%, пиковая плазменная концентрация глюкуронида снижалась на 19%). При применении зидовудина в дозе 500 или 600 мг/сут маловероятно, что трехнедельное одновременное лечение атоваквоном для лечения острой пневмоцистной пневмонии может привести к повышению частоты нежелательных реакций, связанных с повышенными плазменными концентрациями зидовудина. Следует соблюдать повышенную осторожность на фоне длительной терапии атоваквоном.

*Кларитромицин*: таблетки кларитромицина снижают всасывание зидовудина. Этого можно избежать путем отдельного приема зидовудина и кларитромицина с интервалом минимум в два часа.

*Ламивудин*: наблюдается умеренное повышение  $C_{max}$  (28%) для зидовудина при назначении вместе с ламивудином, однако, общая экспозиция (AUC) при этом не нарушается. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

*Фенитоин*: снижает концентрацию фенитоина в крови (наблюдался единичный случай повышения концентрации фенитоина), что требует наблюдения за уровнем фенитоина в крови при одновременном его назначении с Ретровиром®.

*Пробеницид*: снижает глюкуронизацию и повышает средний период полувыведения и AUC зидовудина. Почечная экскреция глюкуронида и самого зидовудина снижается в присутствии пробеницида.

*Рифампицин*: комбинация с рифампицином приводит к снижению AUC для зидовудина на 48 %±34 %, однако, клиническое значение этого изменения неизвестно.

*Ставудин*: зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование Ставудина, в связи с чем совместное применение препаратов не рекомендуется.

*Другие*: такие лекарственные средства, как аспирин, кодеин, метадон, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, изопринозин могут нарушать метаболизм зидовудина путем конкурентного ингибирования глюкуронизации или прямого подавления микросомального метаболизма в печени. К возможности применения этих препаратов в комбинации с Ретровиром®, особенно для длительной терапии, следует подходить с осторожностью.

Комбинация Ретровира®, особенно при терапии острых состояний, с потенциально нефротоксическими и миелотоксическими препаратами (например, пентамидином, дапсоном, пириметамином, ко-тримоксазолом, амфотерицином, флюцитозином, ганцикловиром, интерфероном, винкристином, винбластином, доксорубицином) повышает риск развития побочных реакций на Ретровир®. Необходимо наблюдение за функцией почек и показателями крови и снижение дозы препаратов, если потребуется.

Лечение оппортунистических инфекций препаратами ко-тримоксазола, пентамидина в виде аэрозоля, пириметамин и ацикловира не сопровождается значительным риском повышения частоты побочных реакций Ретровира®.



### *Резистентность*

Развитие резистентности к аналогам тимидина (зидовудин - один из них) происходит в результате постепенного появления специфических мутаций в 6 кодонах (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинации мутаций в кодонах 41 и 215 или накопления, по крайней мере, 4 из 6 мутаций. Мутации не вызывают перекрестную резистентность к другим нуклеозидам, что позволяет 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 с вставкой в положение 6-ой пары азотистых оснований, соответствующих этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину, а также к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Оба вида этих мутаций значительно ограничивают терапевтические возможности при ВИЧ-инфекции. Снижение чувствительности к зидовудину наблюдалось при длительном лечении ВИЧ-инфекции Ретровиром®. Имеющиеся данные указывают на то, что на ранней стадии ВИЧ-инфекции частота и степень снижения чувствительности *in vitro* заметно меньше, чем в поздних стадиях заболевания.

В настоящее время еще не изучена связь между чувствительностью к зидовудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии. Применение зидовудина в комбинации с ламивудином задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов вируса в том случае, если пациентам ранее не проводилась анти-ретровирусная терапия. Зидовудин применяется в комбинированной антиретровирусной терапии вместе с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и препаратами из других групп (ингибиторами протеаз, ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы).

### **Особые указания**

Пациенты должны быть информированы об опасности одновременного применения препарата Ретровир® с другими препаратами без оповещения лечащего врача и о том, что применение препарата Ретровир® не предотвращает заражение ВИЧ в результате сексуального контакта или через зараженную кровь. Необходимы соответствующие меры безопасности. Ретровир® не излечивает от ВИЧ-инфекции, и у пациентов сохраняется риск развития развернутой картины болезни с подавлением иммунитета, включая возникновение оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований. Было показано, что препарат снижает риск развития оппортунистических инфекций, однако, данные по возникновению новообразований, включая лимфомы, ограничены. Имеющиеся данные о пациентах, получавших лечение на поздней стадии ВИЧ инфекции, показывают, что риск развития лимфомы соответствует таковому у

пациентов, не получавших лечение. У пациентов с ранней стадией ВИЧ-заболевания, находящихся на длительной терапии, риск развития лимфомы неизвестен.

Согласно международным рекомендациям, при случайном заражении через ВИЧ-инфицированную кровь, необходимо срочно в течение 1-2 часов от момента заражения назначить комбинированную терапию препаратами Ретровир® и Эпивир. В случае высокого риска заражения в схему лечения должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеаз. Профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, сероконверсия все же может произойти.

Симптомы, которые принимают за побочные реакции на Ретровир®, могут быть проявлением основного заболевания или реакцией на прием других препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции. Взаимосвязь между развившимися симптомами и действием Ретровира® часто очень трудно установить, особенно при развернутой клинической картине ВИЧ-инфекции. В таких случаях возможно снижение дозы препарата или его отмена.

#### *Побочные реакции со стороны крови*

Анемия (обычно наблюдается через 6 недель от начала применения препарата Ретровир®, но иногда может развиваться раньше); нейтропения (обычно развивается через 4 недели от начала лечения препаратом Ретровир®, но иногда возникает раньше); лейкопения может встречаться у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ инфекции, получающих Ретровир®, особенно в высоких дозах (1200 мг - 1500 мг/сутки), и имеющих сниженное костномозговое кроветворение до начала лечения.

Во время приема Ретровира® у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции необходимо контролировать анализы крови не реже одного раза в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем ежемесячно. В ранней стадии СПИДа (когда костномозговое кроветворение еще в пределах нормы) побочные реакции со стороны крови развиваются редко, поэтому анализы крови выполняются реже в зависимости от общего состояния пациента один раз в 1-3 месяца. Если содержание гемоглобина уменьшается до 75-90 г/л (4.65-5.59 ммоль/л), количество нейтрофилов снижается до  $0.75 \times 10^9$ /л -  $1.0 \times 10^9$ /л, суточная доза Ретровира® должна быть уменьшена до восстановления показателей крови, или Ретровир® отменяется на 2-4 недели до восстановления показателей крови. Обычно картина крови нормализуется через 2 недели, после чего препарат Ретровир® в сниженной дозировке может быть назначен повторно. Пациенты с выраженной анемией, несмотря на снижение дозы Ретровира®, нуждаются в переливании крови.

#### *Молочнокислый ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом*

Молочнокислый ацидоз и выраженная гепатомегалия с жировой дистрофией печени, в том числе со смертельным исходом, были зарегистрированы при применении антиретровирусных аналогов нуклеозидов как в режиме монотерапии, так и в комбинации с препаратом Ретровир®. Риск развития данных осложнений возрастает у женщин. Ретровир® следует отменить во всех случаях появления клинических (общая слабость, анорексия, внезапная

и необъяснимая потеря веса, гастроинтестинальные симптомы, одышка, тахипноэ) или лабораторных признаков молочнокислого ацидоза с наличием или отсутствием гепатита (что может включать гепатомегалию и стеатоз даже в случае отсутствия повышения уровня маркеров-трансаминаз).

Пациентам с известными факторами рисками для развития печеночной недостаточности следует применять препарат Ретровир® с осторожностью.

#### *Перераспределение жировых отложений*

Перераспределение / накопление жировых отложений, включая центральное ожирение, ожирение по дорсоцервикальному типу (горб буйвола), периферические отложения, включая лицевую область, гинекомастия и повышение уровня липидов и глюкозы в крови наблюдались отдельно или совместно у некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию.

Так как все препараты из группы ингибиторов протеаз и ингибиторов обратной нуклеозидтранскриптазы ассоциируются с возникновением одного или более из вышеперечисленных побочных явлений, объединенных в общий синдром липодистрофии, данные указывают на различия в риске возникновения липодистрофии между отдельными группами пациентов соответствующих терапевтических классов.

Кроме того, синдром липодистрофии имеет многофакторную природу: стадия ВИЧ-заболевания, более старший возраст и продолжительность получения антиретровирусной терапии, что в совокупности может играть синергетическую роль.

Долгосрочные последствия этих явлений в настоящее время неизвестны.

Клиническое обследование должно включать физикальную оценку признаков перераспределения жира. Следует решить вопрос об определении уровней сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения уровня липидов требует соответствующего клинического подхода.

#### *Воспалительный синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с серьезным иммунодефицитом в начале антиретровирусной терапии (АРТ) воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные условно-патогенные инфекции может вызвать ухудшение клинических симптомов сопутствующих заболеваний. Обычно в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ наблюдались цитомегаловирусный ринит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония. Необходимо своевременное выявление любых симптомов воспаления и при необходимости назначение соответствующей противовоспалительной терапии. Сообщается о случаях возникновения аутоиммунных нарушений (полимиозит, синдром Джуллиана-Барра, диффузный токсический зоб) при воспалительном синдроме восстановления иммунитета, однако, время начала заболеваний довольно вариабельно - до нескольких месяцев от начала терапии и может сопровождаться нетипичными симптомами.

#### *Пациенты с сопутствующей инфекцией вируса гепатита С*

Обострение анемии в связи с приемом рибавирина наблюдалось на фоне сочетанного лечения с Ретровиром® в составе АРТ при лечении ВИЧ; точный

механизм взаимодействия не выяснен. Одновременное назначение рибавирина и Ретровира® не рекомендуется, при этом следует решить вопрос о замене зидовудина в составе режима АРТ. Это особенно важно у пациентов с анемией в анамнезе на фоне лечения зидовудином.

#### *Беременность и период лактации*

##### *Фертильность*

Нет данных о влиянии препарата Ретровир® на детородную функцию женщин. У мужчин прием препарата Ретровир® не влияет на состав спермы, морфологию и подвижность сперматозоидов.

##### *Беременность*

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

Беременные женщины, предполагающие применение препарата Ретровир® во время беременности для профилактики передачи ВИЧ-инфекции плоду, должны быть информированы о риске заражения плода, несмотря на проводимую терапию.

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

Применение препарата Ретровир® после 14 недель беременности с последующим назначением его у новорожденных приводит к снижению частоты передачи ВИЧ от матери к плоду. Было выявлено незначительное и преходящее повышение уровня молочной кислоты в сыворотке плода, что может быть вызвано митохондриальной дисфункцией. Клиническое значение данного факта неизвестно. Также существуют данные о возникновении задержки в развитии, развитии судорог и других неврологических нарушений в очень редких случаях у детей, матери которых принимали препарат Ретровир®, однако, прямой взаимосвязи между приемом препарата и данными патологиями не выявлено. Полученные данные не влияют на рекомендации применения препарата Ретровир® для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Отдаленные последствия применения препарат Ретровир® у детей, получавших его во внутриутробном или неонатальном периодах, неизвестны. Нельзя полностью исключить возможность канцерогенного влияния, о чем беременные женщины должны быть обязательно проинформированы.

##### *Лактация*

Во избежание передачи вируса женщинам с ВИЧ-инфекцией не рекомендуется кормить детей грудью, однако в случае, когда иное вскармливание не предоставляется возможным, необходимо следовать официальным рекомендациям при рассмотрении возможности грудного вскармливания женщинами, находящимися на антиретровирусной терапии.

Следует учитывать, что при назначении препарата Ретровир® в дозе 200 мг концентрация зидовудина в грудном молоке идентична таковой в сыворотке плазмы. При приеме зидовудина в дозе 300 мг два раза в сутки соотношение концентраций зидовудина в плазме и грудном молоке составляло 0.4 – 3.2. Средняя концентрация зидовудина в сыворотке составляла 24 нг/мл. Так как внутриклеточное содержание зидовудина трифосфата (активного метаболита

зидовудина) у вскарммливаемых младенцев не определялось, клиническое значение концентраций данных веществ в сыворотке неизвестно.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Влияние препарат Ретровир® на способность управлять автомобилем и другими механизмами не изучалось. Однако, неблагоприятное влияние на эти способности маловероятны. Тем не менее, при решении вопроса о возможности управлять автомобилем и другими механизмами следует иметь в виду состояние пациента и возможность развития побочных реакций (головокружение, сонливость, заторможенность, судороги) при приеме препарата Ретровир®.

### **Передозировка**

*Симптомы:* специфических симптомов или признаков при передозировке препаратом Ретровир® выявлено не было, за исключением установленных побочных реакций: усталость, головная боль, рвота и редкие изменения со стороны показателей крови.

Было зарегистрировано 16-кратное увеличение уровня зидовудина в плазме по сравнению с терапевтическими концентрациями, что не сопровождалось какими-либо клиническими, биохимическими или гематологическими последствиями.

*Лечение:* наблюдение пациента на предмет развития признаков интоксикации и симптоматическая поддерживающая терапия. Гемодиализ и перитональный диализ не обладают высокой эффективностью для удаления зидовудина из организма, но усиливают выведение его метаболита глюкуронида.

### **Форма выпуска и упаковка**

Раствор для приема внутрь 10 мг/мл, 200 мл.

По 200 мл препарата помещают в стеклянный флакон из желтого стекла.

По 1 флакону вместе с дозирующим шприцем объемом 1, 5 или 10 мл, адаптером и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада  
(7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada, L5N 6L4)

**Упаковщик**

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада  
(7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada, L5N 6L4)

**Владелец регистрационного удостоверения**

ViiV Healthcare ULC, Канада  
(8455 Route Transcanadienne, Montreal, Quebec, Canada, H4S 1Z1)

*Ретровир является зарегистрированной торговой маркой группы компаний ViiV Healthcare*

***Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)***

Представительство компании ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане  
050059, г.Алматы, ул.Фурманова, 273

Номер телефона: +7 701 9908566, +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: [kaz.med@gsk.com](mailto:kaz.med@gsk.com)