

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «1» июня 2017 г.
№N008563

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

Торговое название
Ретровир®

Международное непатентованное название
Зидовудин

Лекарственная форма
Капсулы 100 мг

Состав

Одна капсула содержит
активное вещество – зидовудин 100 мг,
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая,
натрия крахмала гликолят тип А, магния стеарат,
состав оболочки: титана диоксид Е171, желатин,
состав чернил Opacode 10A1 или 10A2 черный: шеллак, железа оксид черный (Е 172),
пропиленгликоль, аммония гидроксид 28 % (для Opacode 10A1), раствор аммония
концентрированный (для Opacode 10A2), калия гидроксид (для Opacode 10A2).

Описание

Твёрдые непрозрачные желатиновые капсулы №3 белого цвета с кодом «GSYJU»
черного цвета на корпусе капсулы. Содержимое капсулы – белый или почти белый
порошок.

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 зидовудина в капсулах в дозе 200 мг каждые 4 часа составляют 4,5 мкМ (или 1,2 мкг/мл) и 0,4 мкМ (или 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. Так, после однократного приема 200 мг зидовудина, средняя концентрация препарата в молоке соответствует концентрации в плазме крови. 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 жизни фармакокинетические показатели сходны с таковыми у взрослых.

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

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

глюкуронида, но признаков токсического действия при этом не выявляется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на элиминацию зидовудина, в то же время выведение глюкуронида 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 α -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 и первичная профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденных детей.

Способ применения и дозы

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

С целью гарантии принятия полной дозы, рекомендуется проглатывать капсулу целиком, запивая небольшим количеством воды. Для пациентов, которые не могут проглотить капсулу целиком, рекомендуется открыть капсулу и добавить порошок, содержащийся внутри, в полужидкую или жидкую пищу и принять немедленно.

Взрослые и подростки весом более 30 кг

Рекомендуемая доза составляет 300 мг (3 капсулы) дважды в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Дети весом от 21 кг до 30 кг

Рекомендуемая доза составляет две капсулы по 100 мг дважды в сутки.

Дети весом менее 21 кг и младше 6 лет

Для данной когорты рекомендуется применение препарата в виде раствора для приема внутрь.

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 течение первых 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 недели 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.

Почечная недостаточность

При тяжелой почечной недостаточности рекомендуемая доза 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 мониторинг уровня 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.

Побочные реакции со стороны органов кроветворения

Изменение в дозировке или отмена препарата Ретровир® может потребоваться у пациентов с неблагоприятными реакциям со стороны органов кроветворения, у которых содержание гемоглобина уменьшается до 75-90 г/л (4,65-5,59 ммоль/л) или количество нейтрофилов снижается до $0,75-1,0 \times 10^9/л$.

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 Ретровира® и осуществлять соответствующее наблюдение перед 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), нейтропения 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 CD₄ клеток ниже $100/мм^3$; в этих случаях может потребоваться снижение дозы Ретровира® или его отмена; частота развития нейтропении возрастает у пациентов, у которых наблюдалось снижение количества нейтрофилов, содержания гемоглобина и витамина В₁₂ 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 $0,75 \times 10^9 / \text{л}$)
- снижение содержания гемоглобина (менее 7.5 г/дл или 4,65 ммоль/ л)
- детский возраст до 6 лет с массой тела менее 21 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 $48 \% \pm 34 \%$, 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 потребуются. 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 Т69S 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 антиретровирусная 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 Ретровира® с другими препаратами без оповещения лечащего врача и о том, что применение Ретровира® 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 Ретровиром® и Эпивиром®. 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 Ретровира®, но иногда может развиваться раньше); нейтропения (обычно развивается через 4 недели от

начала лечения Ретровиром[®], 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 Ретровиром[®]. 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 и более из вышеперечисленных побочных явлений, объединенных в общий синдром липодистрофии, данные указывают на различия в риске возникновении 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. Нарушение 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

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.

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

Влияние препарата 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 перитонеальный диализ не обладают высокой эффективностью для удаления зидовудина из организма, но усиливают выведение его метаболита глюкуронида.

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland

Упаковщик

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland

Владелец регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Ltd., Великобритания
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS United Kingdom)

Ретровир является зарегистрированным товарным знаком группы компаний ViiV Healthcare

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул.Фурманова, 273

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

Номер факса: +7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте www.dari.kz