

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета Фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «13» 04 2018 г.  
№N014500

**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 внутрь 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.

### *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

#### *Всасывание*

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  $C_{ss \max}$  составляет 1.19 мкг/ мл (4.45 мкМ) и 2.06 мкг/мл (7.7мкМ), соответственно.

Введение доз на уровне 180 мг/м<sup>2</sup> 4 раза в сутки детям оказывало такое же системное воздействие (24 ч AUC 40,0 ч\*мкМ или 10,7 ч\*мкг/мл), что и введение доз на уровне 200 мг 6 раз в сутки взрослым (40,7 ч\*мкМ или 10,9 ч\*мкг/мл).

#### *Распределение*

При внутривенном введении, средний конечный период полувыведения из плазмы составлял 1,5 часа, а общий клиренс составлял 30,9 мл/мин/кг.

У детей среднее соотношение уровней концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости/плазме варьирует от 0,52 до 0,85 через 0,5-4 часа после перорального введения дозы (при пероральном лечении) и составляет 0,87 через час после внутривенной инфузии (при внутривенном лечении). В течение непрерывной внутривенной инфузии средний равновесный

коэффициент концентрации в спинно-мозговой жидкости/плазме составил 0,24.

#### *Метаболизм*

Основным метаболитом является 5'-глюкуронид. После внутривенного введения дозы, 29% дозы обнаруживались в моче в неизменном виде, а 45% выводились в виде глюкуронида.

#### *Выведение*

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.

#### *Беременность*

Фармакокинетические свойства зидовудина были изучены в исследовании, в котором приняли участие 8 женщин, находящихся на 3-м триместре беременности. По мере развития беременности, доказательные данные о накоплении лекарственного препарата отсутствовали. Фармакокинетические свойства зидовудина были аналогичными с небеременными женщинами. Аналогично пассивному проникновению лекарственного вещества сквозь плаценту, уровни концентрации зидовудина в плазме крови детей при рождении были равны уровням концентрации в плазме матерей при родах.

#### *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. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на элиминацию зидовудина, в то же время выведение глюкуронида усиливается.

#### *Нарушение функции печени*

Фармакокинетические данные у пациентов с нарушением функции печени ограничены.

#### **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.

Последующее фосфорилирование зидовудина монофосфата до дифосфатного, а затем до трифосфатного производного 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).

### **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. Учитывая необходимость введения малых объемов раствора, следует соблюдать осторожность при расчете доз, предназначенных для введения новорожденным. 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 (клиренс креатинина <10 мл/мин) 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, такие как развитие побочных

реакций со стороны органов кроветворения (анемия, лейкопения, нейтропения) и при необходимости провести корректировку дозы и/или увеличить интервал между введением доз в каждом конкретном случае.

#### *Побочные реакции со стороны органов кроветворения*

Изменение в дозировании или отмена препарата Ретровир может потребоваться у пациентов, у которых содержание гемоглобина уменьшается (до 7.5-9.0 г/дл (4.65-5.59 ммоль/л)) или количество нейтрофилов падает до клинически значимого уровня (до  $0.75-1.0 \times 10^9/\text{л}$ ). Другие возможные причины анемии или нейтропении, должны быть исключены. Снижение дозы или прерывание терапии препаратом Ретровир следует рассматривать при отсутствии альтернативных методов лечения.

#### *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), нейтропения и лейкопения; эти состояния развиваются при применении высоких доз препарата Ретровир (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  $100/\text{мм}^3$ ; в этих случаях может потребоваться снижение дозы препарата Ретровир или его отмена; частота развития нейтропении возрастает у пациентов, у которых наблюдалось снижение количества нейтрофилов, содержания гемоглобина и витамина B<sub>12</sub> в сыворотке в начале лечения.

- головокружение, общее 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, генерализованный болевой синдром, астения

*Редко*

- аплазия красного ростка
- молочнокислый ацидоз в отсутствие гипоксемии
- анорексия
- 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 препарата Ретровир для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду*

Существует тенденция развития легкой и умеренной анемии, которую следует контролировать до родов, при лечении женщин препаратом Ретровир.

У детей наблюдалось снижение содержания гемоглобина, которое, однако, не требует проведения гемотрансфузий. Анемия исчезает в течение 6 недель после завершения терапии препаратом Ретровир. Долгосрочные последствия применения препарата Ретровир во время беременности для плода и у новорожденных неизвестны.

При приеме зидовудина сообщались случаи развития молочнокислого ацидоза, обычно связанного с гепатомегалией и жировой дистрофией печени (см. «Особые указания»).

Пациентам, принимающих Ретровир, следует контролировать на признаки развития липоатрофии.

Лечение зидовудином связывают с потерей подкожной жировой ткани, которая является наиболее выраженной на лице, конечностях и ягодицах. При обнаружении развития липоатрофии, лечение Ретровиром следует прекратить (см. «Особые указания»).

При проведении антиретровирусной терапии может увеличиться масса тела и повыситься уровни липидов и глюкозы в крови (см. «Особые указания»).

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ) может возникнуть

воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может вызвать серьезные клинические состояния либо усугубление симптомов (см. «Особые указания»).

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов, имеющих поздние стадии ВИЧ-заболевания и/или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота возникновения остеонекроза неизвестна (см. «Особые указания»).

#### *Пациенты с сопутствующим вирусным гепатитом С*

Возможно развитие анемии при одновременном назначении препарата зидовудина с рибавирином, в связи с чем таким пациентам данная комбинация не рекомендуется.

#### *Сообщение о предполагаемых побочных действиях*

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

### **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
- новорожденные с гипербилирубинемией, требующие лечения, кроме фототерапии, или с уровнем трансаминазы, который в более чем в пять раз превышает верхнее предельно допустимое значение.

С осторожностью: печеночная недостаточность

### **Лекарственные взаимодействия**

*Рифампицин:* комбинация с рифампицином приводит к снижению AUC для зидовудина на  $48 \% \pm 34 \%$ . Следует избегать одновременного приема с рифампицином, так как это может привести к частичной или полной потере эффективности препарата Ретровир.

*Ставудин:* Зидовудин в комбинации со ставудином обладает антагонистической активностью в условиях *in vitro*. Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудином следует избегать.

*Пробеницид:* пробенецид увеличивает AUC зидовудина на 106% (в диапазоне от 100 до 170%). Пациентов, получающих оба препарата, следует тщательно контролировать на предмет развития гематологической токсичности.



*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 препаратом Ретровир.

*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.

При введении вальпроевой кислоты, флуконазола или метадона, одновременно с зидовудином, наблюдалось повышение AUC и соответствующее снижение его клиренса.

При введении зидовудина одновременно с вальпроевой кислотой, флуконазолом или метадоном, состояние пациентов следует тщательно контролировать на предмет потенциальной токсичности зидовудина, поскольку доступны только ограниченные данные и клиническая важность этих результатов неясна.

Обострение анемии в связи с приемом рибавирина наблюдалось на фоне сочетанного лечения с препаратом Ретровир в составе АРТ при лечении ВИЧ; точный механизм взаимодействия не выяснен. Одновременное назначение рибавирина и препарата Ретровир 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.

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

*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 препаратом Ретровир, особенно для длительной терапии, следует подходить с осторожностью.

## **Особые указания**

Доказано, что эффективное подавление вируса при помощи антиретровирусной терапии значительно снижает риск заражения половым путем, однако остаточный риск не исключается. Меры предосторожности в отношении предотвращения заражения предпринимаются в соответствии с национальными рекомендациями.

Ретровир не излечивает от ВИЧ-инфекции и у пациентов, принимающих Ретровир или проходящих любую другую антиретровирусную терапию, сохраняется риск развития оппортунистических инфекций и и другие осложнения ВИЧ-инфекции.

### *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 (обычно на фоне нейтропии) 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.

Следует тщательно контролировать показатели крови.

Во время приема препарата Ретровир 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. 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  $0.75 \times 10^9/\text{л}$  -  $1.0 \times 10^9/\text{л}$ , суточная доза препарата Ретровир 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 препарата Ретровир, нуждаются в переливании крови.

### *Молочнокислый ацидоз*

При применении антиретровирусных аналогов нуклеозидов были зарегистрированы случаи молочнокислого ацидоза, обычно связанного с гепатомегалией и жировой дистрофией печени. Ранними симптомами (симптоматическая гиперлактатемия) развития молочнокислого ацидоза могут быть симптомы связанные с пищеварительной системой (тошнота, рвота и боли в животе), общая слабость, потеря аппетита, потеря веса, респираторные симптомы (учащенное и/или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (в том числе тахипноэ).

Молочнокислый ацидоз имеет высокий уровень смертности и может быть связан с панкреатитом, печеночной недостаточностью или почечной

недостаточностью.

Молочнокислый ацидоз обычно возникает после нескольких месяцев лечения.

Лечение аналогами нуклеозидов должно быть прекращено в случае симптоматической гиперлактатемии и метаболического/молочнокислого ацидоза, прогрессивной гепатомегалии или быстро повышающихся уровней аминотрансферазы.

С осторожностью следует назначать аналоги нуклеозидов пациенту (в частности, полным женщинам) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска, связанными с заболеваниями печени и жировой дистрофией печени (в том числе некоторые лекарственные препараты и алкоголь). В особую группу риска входят пациенты с сочетанной инфекцией гепатита С и принимающие лечение альфа-интерфероном и рибавирином.

Пациенты группы повышенного риска должны находиться под тщательным наблюдением.

*Митохондриальная дисфункция после внутриутробного воздействия нуклеозидных и нуклеотидных аналогов.*

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут влиять на функцию митохондрий в различной степени, что наиболее выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых внутриутробно и/или постнатально воздействию нуклеозидных аналогов; эти случаи преимущественно касались схем лечения, включающих зидовудин. Основными сообщаемыми неблагоприятными реакциями были гематологические расстройства (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Часто эти реакции носят транзиторный характер. Сообщалось о небольшом числе неврологических расстройств с поздним началом (гипертония, конвульсии, ненормальное поведение). Являются ли неврологические расстройства преходящими или носят постоянный характер, в настоящее время неизвестно. Возможность наличия данных явлений следует рассматривать у каждого младенца, подвергнутого внутриутробному воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, при наличии у него тяжелых клинических признаков неизвестной этиологии, в частности, неврологических нарушений. Эти результаты не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

#### Липодистрофия

Лечение зидовудином связывают с потерей подкожного жира, что в свою очередь связано с митохондриальной токсичностью. Частота возникновения и тяжесть липодистрофии связана с кумулятивным действием. Такая потеря жира, которая является наиболее заметной на лице, конечностях и ягодицах, не может быть обратимой при переходе на

свободный режим зидовудина. Пациентам следует регулярно проводить проверки на наличие признаков липоатрофии во время терапии с зидовудином и зидовудин-содержащими препаратами (Комбивир и Тризивир®). В случае если есть подозрение на развитие липоатрофии, необходимо рассмотреть альтернативное лечение.

#### *Масса тела и параметры метаболизма*

При проведении антиретровирусной терапии возможно увеличение массы тела и концентрации липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть частично связаны с лечением заболевания и образом жизни. Так для липидов в некоторых случаях есть доказательства влияния терапии, в то время как для увеличения массы тела нет никаких убедительных доказательств связи с каким-либо конкретным лечением. Для контроля концентрации липидов и глюкозы в крови следует обратиться к руководствам по лечению ВИЧ. Липидные нарушения должны корректироваться как принято в клинической практике

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Клиренс зидовудина у пациентов с незначительными нарушениями печени без цирроза [5-6 баллов по шкале Чайлда-Пью] аналогичен клиренсу креатинина, который наблюдается у здоровых людей, поэтому коррекция дозы зидовудина не требуется. Для пациентов с умеренной и тяжелой болезнью печени [7-15 баллов по шкале Чайлда-Пью] предоставить специальные рекомендации по дозировке невозможно, что обусловлено неоднородным воздействием зидовудина. Следовательно введение зидовудина в данной группе пациентов не рекомендуется.

Пациенты, страдающие хроническим гепатитом В или гепатитом С, проходящие лечение при помощи комбинированной антиретровирусной терапии, относятся к группе повышенного риска развития серьезных и потенциально фатальных нежелательных явлений со стороны печени. В случае одновременного антивирусного лечения гепатита В или гепатита С, просьба также ознакомиться с соответствующей информацией о данных медицинских препаратах.

У пациентов с предшествующим нарушением функции печени, в том числе хроническим активным гепатитом, чаще наблюдают нарушение показателей функции печени в процессе проведения комбинированной антиретровирусной терапии и такие пациенты подлежат наблюдению в соответствии со стандартной практикой. В случае обнаружения признаков прогрессирующего заболевания печени у таких пациентов, следует рассмотреть возможность прекращения или отмены лечения.

*Воспалительный синдром восстановления иммунитета* У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может вызвать серьезные клинические состояния либо усугубление симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами

таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне реактивации иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло проявиться через много месяцев после начала терапии.

Следует предупредить пациентов о необходимости соблюдать осторожность при одновременном самостоятельном приеме лекарственных препаратов. Не рекомендуются применение препарата Ретровир пациентам, имеющим редкие врожденные проблемы непереносимости фруктозы.

#### *Остеонекроз*

Хотя этиология считается многофакторной (включая использование кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелое подавление иммунитета, высокий индекс массы тела), сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов, имеющих поздние стадии ВИЧ-заболевания и/или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают ломоту и боль в суставах, тугоподвижность суставов и трудности при движении.

#### *Пациенты с сопутствующим вирусным гепатитом С*

Возможно развитие анемии при одновременном назначении препарата зидовудина с рибавирином и альфа-интерфероном, в связи с чем таким пациентам данная комбинация не рекомендуется.

#### *Беременность и период лактации*

##### *Фертильность*

Зидовудин не ухудшал репродуктивную функцию у самцов и самок крыс, которым перорально вводили дозы на уровне до 450 мг/кг/сутки. Нет данных о влиянии Ретровира на женскую репродуктивную функцию у человека. При введении Ретровира мужчинам, не наблюдалось изменение количества, строения или подвижности сперматозоидов.

##### *Беременность*

Как правило, решая использовать антиретровирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции беременных женщин и, следовательно для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, необходимо учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт применения у беременных женщин.

В частности, использование беременными женщинами зидовудина с последующим лечением новорожденных снизило передачу ВИЧ от матери к ребенку. Большое количество данных по беременным женщинам, принимающим ламивудин и зидовудин, не показали риск развития внутриутробных дефектов (более 3000 результатов применения с первого триместра по каждому препарату, из которых свыше 3000 результатов включают прием как ламивудина, так и зидовудина). На основании

упомянутых данных мальформативный риск у людей маловероятен.

При проведении исследований зидовудина на животных, наблюдалось токсическое воздействие зидовудина на репродуктивную функцию.

Действующие вещества, входящие в состав лекарственного препарата Ретровир, могут оказывать ингибирующее действие на репликацию ДНК клеток. При проведении исследований на животных был выявлен один случай внутриутробного канцерогенного воздействия зидовудина. Клиническая значимость таких показателей является не установленной. У людей наблюдалось проникновение зидовудина сквозь плацентарный барьер.

#### *Митохондриальная дисфункция*

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги продемонстрировали *in vitro* и *in vivo* способность вызывать митохондриальные нарушения различной степени поражения. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозида в период внутриутробного развития и/или в послеродовой период.

#### *Лактация*

После введения однократной дозы 200 мг зидовудина ВИЧ-инфицированным женщинам, средняя концентрация зидовудина была одинаковой в материнском молоке и сыворотке.

Матерям, зараженным ВИЧ-инфекцией, не рекомендуется грудное вскармливание новорожденных в любом случае, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

#### *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.

#### *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)

*Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний ViiV Healthcare*

***Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан: принимающей, претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей; ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

ТОО «ГСК Казахстан»

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](mailto:kaz.med@gsk.com)

*Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте [www.dari.kz](http://www.dari.kz)*