МДНО

4932 -2019

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «22» 11 2022 № 1623

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ретровир 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.
Международное непатентованное наименование: зидовудин.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Флакон содержит Зидовудин 10 мг/мл (200 мг/флакон 20 мл).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в Разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Описание: прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор, практически свободный от механических включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Ретровир в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий показан для краткосрочного воздействия на тяжелые проявления ВИЧ-инфекции у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) при невозможности перорального приема лекарственного препарата Ретровир. Если возможно, Ретровир для инфузий не должен использоваться в качестве монотерапии по данному показанию (см. раздел 5.1).

Ретровир показан в качестве химиопрофилактики беременным ВИЧ-инфицированным женщинам (при сроке беременности более 14 недель) для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ и для первичной профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных детей. Ретровир концентрат для инфузий должен использоваться только в том случае, если прием перорального лекарственного препарата Ретровир невозможен (исключение: родовой период, см. раздел 4.2).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Ретровир должен назначаться врачом, имеющим опыт в лечении ВИЧ-инфекции.

Необходимую дозу лекарственного препарата Ретровир следует вводить в разведенном виде путем медленной внутривенной инфузии в течение одного часа.

Концентрат Ретровир для инфузий **НЕЛЬЗЯ** вводить внутримышечно.

РЦ №
4932 -2019

Разведение: **Концентрат** должен быть **разведен перед введением. (см. раздел 6.6)**

Режим дозирования у взрослых
Ретровир в виде концентрата для инфузий назначают в дозе 1 мг или 2 мг зидовудина/кг массы тела каждые 4 ч. Эта доза при внутривенном введении лекарственного препарата Ретровир обеспечивает такую же AUC, как и при приеме Ретровир внутрь в дозе 1,5 мг/кг или 3 мг/кг каждые 4 ч (600 или 1200 мг/сут у пациента с массой тела 70 кг). Рекомендуемая доза Ретровир для приема внутрь составляет 250 мг или 300 мг два раза в сутки (данная доза применяется в составе комбинированного лечения).

Концентрат Ретровир для инфузий необходимо применять только до тех пор, пока пациенты не могут принимать препарат внутрь.

Режим дозирования у детей
Имеются ограниченные данные о применении препарата Ретровир путем внутривенной инфузии у детей. Применялись внутривенные дозы в диапазоне от 80 до 160 мг/м^2 каждые 6 ч (320 - 640 мг/м^2/сут). Экспозиция зидовудина после внутривенного дозирования 120 мг/м^2 каждые 6 ч схожа с таковой после приема лекарственного препарата Ретровир внутрь в дозе 180 мг/м^2 каждые 6 часов. Суточная пероральная доза препарата Ретровир от 360 мг/м^2 до 480 мг/м^2 сопоставима с внутривенной суточной дозой 240 – 320 мг/м^2.

Режим дозирования для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду
Беременным женщинам в сроке более 14 недель беременности следует назначать Ретровир в форме для приема внутрь в дозе 500 мг/сутки (100 мг 5 раз в сутки) до начала родов. Во время родов Ретровир раствор для инфузий назначают внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела в течение часа с последующей длительной внутривенной инфузией в дозе 1 мг/кг/ч, пока на пуповину не будет наложен зажим.
Новорожденным назначают Ретровир раствор для приема внутрь в дозе 0,2 мл/кг (2 мг/кг) массы тела внутрь каждые 6 часов с назначением стартовой дозы в течение 12 часов после рождения и до достижения возраста 6 недель.

Ввиду маленького объема раствора, необходимого новорожденным детям, следует с особой осторожностью рассчитывать для них дозы. Чтобы облегчить точность дозирования, необходимо использовать правильно подобранный по объему шприц с градуировкой 0,1 мл для обеспечения точного перорального дозирования (см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Ретровир, раствор для приема внутрь).

Детям грудного возраста, которые не в состоянии принимать препарат внутрь, назначают Ретровир раствор для инфузий внутривенно из расчета 1,5 мг/кг массы тела в виде тридцатиминутной инфузии каждые 6 часов.

В случае, если запланировано кесарево сечение, инфузию следует начать за 4 часа до операции. В случае ложных родовых схваток инфузию следует прекратить и возобновить прием препарата внутрь.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦ МП
4932 -2019

Коррекция дозы у пациентов с нежелательными реакциями со стороны системы кроветворения

У пациентов, чей уровень гемоглобина и число нейтрофилов падает до клинически значимых уровней, следует рассмотреть вопрос о замене препарата Ретровир. Следует исключить другие возможные причины анемии или нейтропении. В отсутствие альтернативных методов лечения следует рассмотреть возможность снижения дозы Ретровир или перерыва в лечении.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушениями функции почек

При тяжелых нарушениях функции почек рекомендуемая внутривенная доза Ретровир составляет 1 мг/кг 3-4 раза в сутки, что соответствует рекомендованной пероральной суточной дозе 300-400 мг для пациентов данной группы, при этом биодоступность составляет 60-70%. В зависимости от реакции со стороны периферической крови и клинического эффекта может потребоваться дальнейшая корректировка дозы. Для пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, рекомендуемая доза Ретровир составляет 100 мг каждые 6-8 часов (300 мг – 400 мг в сутки) (см. раздел 5.2)

Пациенты с нарушением функции печени

Данные, полученные у пациентов с циррозом печени, свидетельствуют о том, что у пациентов с печеночной недостаточностью может происходить кумуляция зидовудина, вызванная пониженной глюкуронизацией. В этой связи может потребоваться коррекция дозы, однако по причине большой вариабельности экспозиции зидовудина у пациентов с нарушениями функции печени от умеренной до тяжелой степени, дать точных рекомендаций по режиму дозирования не представляется возможным. Если проводить мониторинг концентрации зидовудина в плазме не представляется возможным, врачу следует обращать особое внимание на клинические признаки непереносимости препарата, такие как развитие побочных реакций со стороны крови (анемия, лейкопения и нейтропения) и при необходимости снизить дозу и/или увеличить интервал между введением препарата. (см. раздел 4.4)

4.3 Противопоказания

- Ретровир концентрат для инфузий противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к зидовудину или любому другому компоненту препарата. (см. раздел 6.1)

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ПШ МЗ
4952 -2019

- Ретровир концентрат для инфузий не следует применять у пациентов с чрезмерно низким числом нейтрофилов (менее 0,75 x 10 ^{9}/л) или чрезмерно низким уровнем гемоглобина (менее 75 г/л).
- Ретровир противопоказан новорожденным детям с гипербилирубинемией, требующей иного лечения, чем фототерапия, а также новорожденным детям с уровнем трансаминаз, более чем в пять раз превышающим верхнюю границу нормы.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Ретровир не является лекарством от ВИЧ-инфекции или СПИДа. У пациентов, получающих Ретровир или другую антиретровирусную терапию, могут продолжать развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции.

Следует избегать совместного назначения зидовудина с рифампицином или ставудином. (см. раздел 4.5)

Нежелательные реакции со стороны системы кроветворения

У пациентов, получающих Ретровир концентрат для инфузий, могут развиваться анемия (обычно наблюдается через 6 недель от начала применения Ретровир, но иногда может развиться раньше), нейтропения (обычно развивается через 4 недели от начала лечения препаратом Ретровир, но иногда возникает раньше) и лейкопения (обычно вторичная по отношению к нейтропении). Данные побочные реакции чаще встречаются у пациентов, получающих Ретровир в высоких дозах (1200 мг-1500 мг/сутки внутрь), и имеющих сниженные резервы костномозгового кроветворения до начала лечения, в частности, при развернутой стадии ВИЧ-инфекции. (см. раздел 4.8).

Во время приема лекарственного препарата Ретровир необходимо проводить тщательный мониторинг гематологических параметров. У пациентов, получающих Ретровир, концентрат для инфузий, анализ крови рекомендуется проводить не реже одного раза в неделю.

Если содержание гемоглобина уменьшается до 75-90 г/л или количество нейтрофилов снижается до (0,75–1,0)x10^{9}/л, суточная доза Ретровир может быть уменьшена до восстановления показателей крови либо Ретровир может быть отменен на 2-4 недели до восстановления показателей крови. Обычно картина крови нормализуется через 2 недели, после чего Ретровир в уменьшенной дозе может быть назначен повторно. Данных о применении лекарственного препарата Ретровир в течение периода времени, превышающего 2 недели, недостаточно. У пациентов с выраженной анемией помимо снижения дозы могут потребоваться гемотрансфузии. (см. раздел 4.3).

Лактоацидоз

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, обычно связанного с гепатомегалией и жировой дистрофией печени вследствие терапии зидовудином. Ранние симптомы (симптоматическая гиперлактатемия), указывающие на лактоацидоз, включают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе), общую слабость, снижение аппетита, снижение массы тела, нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая слабость моторных нейронов).

СОГЛАСО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Центр Молекулярно-биологических
технологий Беларуси

4937 -2019

Лактоацидоз характеризуется высоким уровнем смертности и может быть связан с панкреатитом, печеночной или почечной недостаточностью.

Лактоацидоз, как правило, развивается через несколько месяцев лечения.

При появлении признаков гиперлактатемии и метаболического ацидоза/ лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого увеличения активности аминотрансфераз лечение зидовудином необходимо прекратить.

Применение аналогов нуклеозидов у любого пациента (особенно у женщин с ожирением) требует осторожности при гепатомегалии, гепатите или других известных факторах риска поражения или ожирения печени (включая некоторые лекарственные препараты и алкоголь). Пациенты с сопутствующим гепатитом С, получающие лечение альфа-интерфероном и рибавирином, входят в группу особого риска.

Пациенты, входящие в группу риска, должны находиться под тщательным наблюдением.

Митохондриальная дисфункция после внутриутробного воздействия
Аналоги нуклеотидов и нуклеозидов могут вызывать митохондриальные повреждения различной степени, что наиболее выражено при приеме ставудина, диданозина и зидовудина. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных новорожденных, которые внутриутробно и/или в постнатальном периоде подвергались воздействию аналогов нуклеозидов; данные сообщения в основном касались режимов терапии, содержащих зидовудин. Основными побочными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения со стороны обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Как правило, данные побочные реакции были временными. Также поступали редкие сообщения об отсроченных неврологических нарушениях (гипертония, судороги, нарушения поведения). В настоящее время неизвестно, являются ли данные побочные реакции обратимыми. Возможность подобных реакций следует рассматривать в отношении любого ребенка, подвергшегося в период внутриутробного развития воздействию аналогов нуклеозидов или нуклеотидов, у которого наблюдаются тяжелые клинические проявления неясной этиологии, в особенности, неврологические нарушения. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по проведению антиретровирусного лечения во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Липоатрофия
Лечение зидовудином может сопровождаться потерей подкожного жира, что обусловлено митохондриальной токсичностью. Частота и степень тяжести липоатрофии связаны с суммарной накопленной дозой. Данная потеря жира, которая наиболее заметна в области лица, конечностей и ягодиц, может быть необратимой после переключения на режим терапии, не содержащий зидовудин. Во время терапии зидовудином и зидовудин-содержащими препаратами (Комбивир и Тризивир) следует проводить регулярное обследование пациентов на предмет возникновения признаков липоатрофии. При

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Центром Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4937 -2019

подозрении на развитие липоатрофии необходимо переключение на альтернативную терапию.

Изменение массы тела и метаболических параметров

В ходе антиретровирусной терапии может происходить набор массы тела и увеличение уровня липидов и глюкозы в крови. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях были получены факты, свидетельствующие о связи повышения уровня липидов в крови с лечением, в то время как значимые доказательства того, что набор массы тела связан с конкретным лечением, отсутствуют. Мониторинг уровня липидов и глюкозы в крови следует проводить в соответствии с принятыми руководствами в области лечения ВИЧ. Расстройства липидного обмена следует лечить в соответствии с клинической картиной.

Заболевания печени

Клиренс зидовудина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени без цирроза (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) схож с клиренсом у здоровых лиц, поэтому корректировки режима дозирования не требуется. У пациентов с заболеваниями печени средней и тяжелой степени (7-15 баллов по шкале Чайлд-Пью) не представляется возможным дать специальных рекомендаций по режиму дозирования в связи с высокой вариабельностью экспозиции зидовудина. Поэтому назначение зидовудина данной категории пациентов не рекомендовано.

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвержены повышенному риску появления тяжелых и возможно летальных побочных реакций со стороны печени. В случае комбинированной антивирусной терапии гепатита В или С следует обратиться к инструкциям по медицинскому применению соответствующих лекарственных препаратов.

У пациентов с уже имеющимися нарушениями функции печени, включая хронический активный гепатит, в ходе проведения комбинированной антиретровирусной терапии частота случаев нарушения функции печени возрастает, поэтому следует проводить мониторинг таких пациентов в соответствии со стандартной практикой. При наличии признаков ухудшения заболеваний печени у таких пациентов необходимо рассмотреть вопрос о приостановке или прекращении лечения. (см. раздел 4.2).

Синдром восстановления иммунитета

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии ее проведение может активировать воспалительный процесс и привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Соответствующие примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованную или очаговую инфекцию, вызванную микобактериями, и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii.* Появление любых симптомов воспаления требует немедленного

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

МЦНБ
4952 - 2019

обследования и, при необходимости, лечения. Поступали также сообщения об аутоиммунных нарушениях (например, о случаях болезни Грейвса и аутоиммунного гепатита) на фоне иммунной реактивации; однако время их начала является более вариабельным и может иметь место через много месяцев после начала лечения.

Пациенты должны быть информированы об опасности самостоятельного применения лекарств на фоне лечения препаратом Ретровир. (см. раздел 4.5).

Остеонекроз
Несмотря на то, что этиология остеонекроза является мультифакторной (включая применение кортикостероидов, употребление алкоголя, иммуносупрессию тяжелой степени, высокий индекс массы тела), о случаях остеонекроза сообщалось, в частности, у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и/или при длительном нахождении на комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентов следует предупредить о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления боли в суставах, неподвижности суставов или затруднений в движении.

Сопутствующий гепатит С
Не рекомендуется одновременное применение рибавирина с зидовудином в связи с повышенным риском развития анемии.

Аллергия на латекс
Резиновые пробки к флаконам для препарата Ретровир концентрата для инфузий содержат сухую природную латексную резину, которая может вызывать аллергические реакции у пациентов, чувствительных к латексу.

Вспомогательные вещества:
Натрий: данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одном флаконе; таким образом, он практически не содержит натрий.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ограниченные данные указывают на то, что одновременное применение зидовудина с рифампицином снижает AUC (площадь под фармакокинетической кривой) зидовудина на 48%±34%, что может приводить к частичной или полной потере эффективности зидовудина. Одновременного применения рифампицина и зидовудина следует избегать. (see section 4.4).

Комбинация зидовудина и ставудина проявляет антагонизм in vitro. Следует избегать совместного применения ставудина и зидовудина. (см. раздел 4.4).

Пробенецид увеличивает AUC зидовудина на 106% (диапазон 100 – 170%). Пациенты, получающие оба препарата, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ПАРТ
4932 -2019

возникновения гематологической токсичности.

При одновременном применении зидовудина и ламивудина наблюдается умеренное повышение C_{max} (28%) зидовудина, однако, общая экспозиция (AUC) при этом не меняется. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

Имеются сообщения о снижении концентрации фенитоина в плазме крови у некоторых пациентов, получающих Ретровир, в то время как у одного пациента было зафиксировано повышение концентрации фенитоина. В этой связи следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови при применении комбинации фенитоина и зидовудина.

Атоваквон: зидовудин не влияет на фармакокинетические параметры атоваквона. Однако фармакокинетические данные показывают, что атоваквон замедляет трансформацию зидовудина в глюкуронидированный метаболит (AUC зидовудина в равновесном состоянии увеличивается на 33% и максимальные концентрации глюкуронида уменьшаются на 19%). Маловероятно, что применение зидовудина в дозах 500 или 600 мг/сутки в течение трех недель одновременно с атоваквоном для лечения острой пневмоцистной пневмонии приведет к увеличению частоты побочных реакций, связанных с повышением концентрации зидовудина в плазме крови. При необходимости более длительного сочетанного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Вальпроевая кислота, флуконазол, метадон при одновременном назначении с зидовудином повышают системную экспозицию последнего, что приводит к снижению клиренса зидовудина. В связи с тем, что полученных данных еще недостаточно, клиническое значение данного явления неясно, однако при совместном применении зидовудина с вальпроевой кислотой, флуконазолом или метадоном следует проводить тщательный мониторинг пациентов на предмет появления токсичности зидовудина.

Сопутствующее применение рибавирина и зидовудина для лечения ВИЧ в некоторых случаях приводило к усугублению анемии, хотя механизм данного явления не ясен. Совместное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется в связи с повышенным риском анемии. (см. раздел 4.4). Если зидовудин включен в комбинированную антиретровирусную терапию, следует рассмотреть вопрос о его замене на другой препарат. Это особенно важно для пациентов с вызванной зидовудином анемией в анамнезе.

Комбинация лекарственного препарата Ретровир, особенно при неотложной терапии, с потенциально нефротоксичными и миелотоксичными препаратами (например, пентамидином для системного применения, дапсоном, пириметамином, ко-тримоксазолом, амфотерицином, флуцитозином, ганцикловиром, интерфероном, винкристином, винбластином, доксорубицином) может повышать риск развития нежелательных реакций на зидовудин. При необходимости одновременного назначения зидовудина с любым из вышеперечисленных лекарственных препаратов следует проводить тщательный мониторинг почечной функции и гематологических параметров и при необходимости

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Отдел Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЭС
4957 - 2013

снизить дозу одного или нескольких препаратов.

Ограниченные данные, полученные в ходе клинических исследований, не указывают на значительное повышение риска появления побочных реакций на зидовудин при одновременном применении с ко-тримоксазолом, пентамидином в форме аэрозоля, пириметамином и ацикловиром в профилактических дозах.
В отсутствии исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими препаратами.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Как правило, при принятии решения о применении антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, следует принимать во внимание данные, полученные в исследованиях на животных, а также данные клинических исследований у беременных женщин. Было показано, что применение зидовудина беременными женщинами, а также последующее лечение новорожденных снижает частоту случаев передачи ВИЧ от матери к ребенку.

Имеется большое количество данных о применении зидовудина беременными женщинами (более 3000 исходов беременностей при применении препарата в первом триместре и более 3000 исходов беременностей при применении препарата во втором и третьем триместрах), указывающее на отсутствие тератогенной токсичности. Ретровир может использоваться во время беременности в случае клинической необходимости. Основываясь на большом количестве полученных данных, можно сделать вывод о том, что тератогенное действие у людей маловероятно.

В исследованиях на животных были выявлены свидетельства репродуктивной токсичности, связанной с применением зидовудина. (см. раздел 5.3). Активный ингредиент Ретровира может ингибировать клеточную репликацию ДНК. В одном из исследований на животных было показано то, что зидовудин является трансплацентарным канцерогеном. Клиническая значимость полученных данных не ясна. Было продемонстрировано, что зидовудин проникает через плацентарный барьер у человека.

Митохондриальная дисфункция: было продемонстрировано in vitro и in vivo, что аналоги нуклеотидов и нуклеозидов вызывают митохондриальные повреждения различной степени. Получены сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных новорожденных, матери которых во время беременности и в перинатальном периоде принимали аналоги нуклеотидов (см. раздел 4.4)

Фертильность

Зидовудин не снижал фертильность у самок и самцов крыс при получении пероральных доз до 450 мг/кг/сут. Нет данных о влиянии Ретровир на фертильность женщин. У мужчин прием препарата Ретровир не влияет на количество сперматозоидов, их морфологию и подвижность.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министра здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЭМП
4937 - 2019

Лактация
После введения 200 мг зидовудина однократно ВИЧ-инфицированным женщинам средняя концентрация зидовудина была схожа в молоке и сыворотке крови. ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется кормить ребенка грудью во избежание передачи ВИЧ.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ретровир концентрат для инфузий, как правило, применяется у стационарных пациентов, поэтому информация о влиянии лекарственного препарата на возможность управлять транспортными средствами или механизмами не является актуальной. Исследований влияния Ретровир на способность управлять транспортными средствами не проводилось. Кроме того, неблагоприятное влияние на эти способности не может быть спрогнозировано, исходя из фармакологических свойств препарата. Тем не менее, при решении вопроса о возможности управлять транспортным средством, следует учитывать состояние пациента и профиль побочных реакций лекарственного препарата Ретровир.

4.8 Нежелательные реакции

Профиль побочных реакций, возникающих при лечении препаратом Ретровир, схож у детей и взрослых. Наиболее серьезные побочные реакции включают анемию (которая может потребовать гемотрансфузий), нейтропению и лейкопению. Данные побочные реакции чаще развивались при применении высоких доз (1200-1500 мг/сутки) и у пациентов с ВИЧ-заболеванием на поздней стадии (особенно у пациентов со сниженным резервом костного мозга до начала лечения) и, в частности, при снижении числа CD4-лимфоцитов ниже 100/мм^3. В таких случаях может потребоваться снижение дозы Ретровир или его отмена. (см. раздел 4.4)

Частота развития нейтропении возрастала у пациентов, у которых наблюдалось низкое количество нейтрофилов, низкий уровень гемоглобина и витамина B_{12} в сыворотке в начале лечения
Ниже представлены побочные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших Ретровир.
Возможные нежелательные реакции перечислены ниже по системно-органным классам и частоте встречаемости:

Очень часто	(≥ 1/10)
Часто	(≥ 1/100, но < 1/10)
Нечасто	(≥ 1/1 000, но < 1/100)
Редко	(≥ 1/10 000, но < 1/1 000)
Очень редко	(< 1/10 000)

В каждой группе частоты возникновения нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:	Часто	Анемия, нейтропения и лейкопения
	Нечасто	Панцитопения с гипоплазией костного мозга, тромбоцитопения
	Редко	Эритроцитарная аплазия
	Очень редко	Апластическая анемия
Нарушения метаболизма и питания:	Редко	Молочнокислый ацидоз в отсутствии гипоксемии, анорексия
Психические нарушения:	Редко	Тревога и депрессия
Нарушения со стороны нервной системы:	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
	Редко	Судороги, снижение скорости реакций, бессонница, парестезии, сонливость
Нарушения со стороны сердца	Редко	Кардиомиопатия.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка
	Редко	Кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота, диарея, боль в животе
	Нечасто	Метеоризм
	Редко	Пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия, панкреатит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение уровня билирубина и активности ферментов печени
	Редко	Заболевания печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь и зуд
	Редко	Крапивница, пигментация ногтей и кожи, повышенное потоотделение
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Миалгия
	Нечасто	Миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Учащенное мочеиспускание
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Редко	Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте	Часто	Недомогания

СОГЛАСОВАНО
Министерство здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4957 -2019

введения:	Нечасто	Астения, лихорадка и генерализованный болевой синдром
	Редко	Боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром, озноб

Опыт применения концентрата Ретровир для внутривенных инфузий свыше 2 недель ограничен, однако некоторые пациенты получали лечение вплоть до 12 недель. Наиболее частыми нежелательными эффектами при этом являлись анемия, лейкопения, нейтропения. Местные реакции были нечастыми.

Данные, полученные в исследованиях пероральных форм лекарственного препарата Ретровир, указывают на то, что частота случаев тошноты и других частых побочных реакций значительно снижается в течение первых недель лечения препаратом Ретровир новорожденными детьми.

Нежелательные реакции, возникающие при применении Ретровир для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду:
В плацебо-контролируемом клиническом исследовании в целом побочные реакции и отклонения в лабораторных тестах были схожи в группе женщин, получающих Ретровир, и группе плацебо. Однако анемия легкой и средней степени чаще наблюдалась у женщин группы лечения препаратом Ретровир перед родами.

В этом же исследовании концентрации гемоглобина у детей, получавших лечение препаратом Ретровир по данному показанию, были несколько ниже, чем у детей в группе плацебо, однако гемотрансфузии не потребовалось. Анемия разрешилась в течение 6 недель после завершения лечения препаратом Ретровир. Другие клинические побочные реакции и отклонения в лабораторных тестах были схожими в группе лекарственного препарата Ретровир и группе плацебо. Неизвестно, существуют ли отсроченные последствия внутриутробной экспозиции лекарственного препарата Ретровир и получения Ретровир новорожденными детьми.

Сообщалось о случаях лактоацидоза, иногда со смертельным исходом, обычно связанных с тяжелой гепатомегалией и стеатозом печени, при применении зидовудина (см. раздел 4.4).

Лечение зидовудином может сопровождаться потерей подкожного жира, что наиболее заметно в области лица, конечностей и ягодиц. Пациенты, получающие Ретровир, должны регулярно опрашиваться и осматриваться на предмет выявления признаков липодистрофии. При выявлении таких признаков Ретровир следует отменить (см. раздел 4.4)

В ходе антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела и увеличение уровня липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4)

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Копия Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

начала комбинированной ретровирусной терапии ее проведение может активировать воспалительный процесс. Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (таких как, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит). Однако, сообщаемое время начала данных реакций изменчиво, и эти реакции могут проявляться через много месяцев после начала лечения (см. раздел 4.4).

Имеются сообщения о случаях остеонекроза, в частности, у пациентов с общепризнанными факторами риска, ВИЧ-заболеванием на поздней стадии или длительным применением комбинированных антиретровирусных препаратов. Частота данного явления неизвестна (см. раздел 4.4)

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

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Тел/Факс: +37517 242 00 29
Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
Сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

Симптомы и признаки
Специфических симптомов или признаков острой передозировки зидовудина после приема внутрь выявлено не было, за исключением уже известных побочных реакций.

Лечение
Следует проводить тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков токсичности (см. раздел 4.8) и проводить необходимое симптоматическое лечение.
Гемодиализ и перитонеальный диализ не обладают высокой эффективностью в выведении зидовудина из организма, но усиливают выведение его метаболита глюкуронида.
Дальнейшее лечение следует проводить в соответствии с клиническими показаниями либо на основании рекомендаций национального токсикологического центра (при наличии таковых).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

5.1 Фармакодинамические свойства

Противовирусные препараты для системного применения. Нуклеозидные и нуклеотидные

МЦ МЗ
4937 - 2019

ингибиторы обратной транскриптазы. **КОД АТХ:** J05A F01.

Механизм действия
Зидовудин – противовирусный препарат, высокоактивный *in vitro* в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Процесс фосфорилирования зидовудина осуществляется клеточной тимидинкиназой как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках организма человека, с образованием зидовудина монофосфата. Дальнейшее фосфорилирование зидовудина монофосфата с образованием дифосфата, а затем зидовудина трифосфата катализируется клеточной тимидинкиназой и неспецифическими киназами, соответственно. Зидовудин трифосфат действует как ингибитор и субстрат для обратной транскриптазы вируса. Образование провирусной ДНК блокируется внедрением зидовудина монофосфата в ее цепь, что приводит к обрыву цепи. Конкуренция зидовудина трифосфата за обратную транскриптазу ВИЧ примерно в 100 раз сильнее, чем за клеточную ДНК-полимеразу альфа.

Клиническая вирусология
Взаимосвязь между чувствительностью in vitro ВИЧ к зидовудину и клиническим ответом на лечение остается предметом изучения. Тестирование чувствительности in vitro не стандартизировано, поэтому результаты могут варьировать в зависимости от методологических факторов. Имеются сообщения о снижении чувствительности in vitro к зидовудину для штаммов ВИЧ у пациентов, которые получали длительные курсы лечения препаратом Ретровир. Полученная информация указывает на то, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции частота и степень снижения чувствительности in vitro значительно ниже, чем при развернутой стадии заболевания.

Снижение чувствительности с появлением штаммов, резистентных к зидовудину, ограничивает клинический эффект монотерапии зидовудином. В клинических исследованиях данные по конечным клиническим точкам указывают на то, что зидовудин, в частности, в комбинации с ламивудином, а также с диданозином или зальцитабином приводит к значительному снижению риска прогрессирования заболевания и смертности. Было продемонстрировано, что применение ингибитора протеазы в комбинации с зидовудином и ламивудином приносит дополнительный эффект в отсрочке прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость по сравнению с применением двойной комбинации.

Противовирусная эффективность in vitro комбинаций антиретровирусных препаратов находится на стадии изучения. Клинические и in vitro исследования зидовудина в комбинации с ламивудином показывают, что вирусные штаммы, резистентные к зидовудину, могут стать чувствительными к зидовудину в случае, если они одновременно приобретают резистентность к ламивудину. Кроме того, существует клиническое доказательство того, что использование комбинации зидовудина и ламивудина задерживает появление резистентности к зидовудину у пациентов, не получавших ранее антиретровирусной терапии.

СОГЛАСОВАНО
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4932 -2019

In vitro не отмечалось антагонизма противовирусной активности зидовудина в сочетании с другими антиретровирусными препаратами (тестирование проводилось для абакавира, диданозина, ламивудина и α-интерферона).

Развитие резистентности к аналогам тимидина (зидовудин – один из них) хорошо изучено и происходит в результате постепенного накопления до 6 специфических мутаций в кодонах 41, 67, 70, 210, 215 и 219 обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинированных мутаций в кодонах 41 и 215 или накопления не менее 4 из 6 мутаций. Данные мутации аналогов тимидина в отдельности не вызывают перекрестную резистентность высокого уровня ни к каким другим нуклеозидам, что позволяет применять другие ингибиторы обратной транскриптазы для дальнейшего лечения.

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; во втором случае речь идет о T69S мутации со 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 дальнейшие терапевтические возможности лечения ВИЧ-инфекции.

В исследовании ACTG076, проведенном в США, была показана эффективность лекарственного препарата Ретровир в снижении частоты передачи ВИЧ-1 от матери плоду (частота передачи инфекции при использовании плацебо — 23 % по сравнению с частотой при использовании зидовудина — 8 %) при назначении ВИЧ-положительным беременным женщинам в дозе 100 мг 5 раз в сутки, начиная с 14-34 недели беременности с последующим введением новорожденным (2 мг/кг каждые 6 часов) до достижения возраста 6 недель. В менее длительном исследовании (1998, Тайланд, CDC) применение лекарственного препарата Ретровир (300 мг два раза в сутки) только перорально с 36-ой недели беременности до родов также снижало частоту передачи ВИЧ от матери плоду (частота передачи инфекции при использовании плацебо — 19 % по сравнению с частотой при использовании зидовудина — 9 %). Вышеуказанные данные, а также данные из опубликованного исследования, сравнивающего режимы приема зидовудина для профилактики передачи ВИЧ от матери плоду, показали, что краткосрочное лечение матери (начиная с 36-ой недели беременности) является менее эффективным в снижении перинатальной передачи ВИЧ, чем более длительное лечение (начиная с 14-34 недели беременности).

5.2 Фармакокинетические свойства

Взрослые

У пациентов, получавших одночасовую инфузию препарата Ретровир в дозе 1-5 мг/кг 3-6 раз в сутки, фармакокинетика зидовудина носила дозонезависимый характер. Средние равновесные максимальная (Css max) и минимальная (Css min) концентрации зидовудина в плазме у взрослых после инфузии в течение 1 часа по 2,5 мг/кг каждые 4 ч составляли 4,0 и

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4832 -2019

0,4 мкМ, соответственно, (или 1,1 и 0,1 мкг/мл).

Распределение
Средний конечный период полувыведения из плазмы, средний общий клиренс и объем распределения составили 1,1 часа, 27,1 мл/мин/кг и 1,6 л/кг, соответственно.

У взрослых соотношение средней концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости/плазме через 2-4 часа после длительного перорального приема зидовудина внутрь составило около 0,5. Данные указывают на то, что зидовудин проникает через плаценту и определяется в амниотической жидкости и в крови плода. Зидовудин также определяется в сперме и в грудном молоке.

Связывание зидовудина с белками плазмы относительно низкое (34-38%) и лекарственных взаимодействий, связанных с вытеснением из мест связывания с белками, не ожидается.

Метаболизм
Зидовудин преимущественно выводится конъюгированием в печени до неактивного глюкуронидированного метаболита. 5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом в плазме и моче и составляет примерно 50-80% от полученной дозы препарата, которая выводится почками. 3'-амино-3'-дезокситимидин (АМТ) является метаболитом зидовудина, который образуется при внутривенном введении препарата.

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

Дети

Абсорбция
У детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели зидовудина сходны с таковыми у взрослых. После внутривенного введения зидовудина в дозе 80 мг/м² поверхности тела значения Css max составили 1,46 мкг/ мл, в дозе 120 мг/м² – 2,26 мкг/мл, в дозе 160 мг/м² – 2,96 мкг/мл.

Распределение
При внутривенном введении средний период полувыведения и общий клиренс составляют 1,5 ч и 30,9 мл/мин/кг, соответственно.

У детей соотношение средней концентрации зидовудина в спинномозговой жидкости/плазме варьировало в диапазоне 0,52-0,85 через 0,5-4 часа после приема внутрь и составило 0,87 спустя 1-5 часов после одночасовой внутривенной инфузии. В ходе длительной внутривенной инфузии соотношение средних равновесных концентраций в спинномозговой жидкости и плазме составило 0,24.

Метаболизм

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

1937 -2019

Основным метаболитом является 5'-глюкуронид зидовудина. После внутривенного введения 29% дозы препарата выделяется с мочой в неизмененном виде, 45% дозы – в виде глюкуронида.

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

Данные фармакокинетики у новорожденных и младенцев указывают на то, что глюкуронизация зидовудина у данной группы пациентов снижена, что приводит к увеличению биодоступности, снижению клиренса и увеличению периода полувыведения у младенцев в возрасте младше 14 дней, однако в последующем фармакокинетика схожа с таковой у взрослых.

Беременность
Фармакокинетика зидовудина изучалась у восьми женщин в третьем триместре беременности. По мере увеличения срока беременности признаков кумуляции зидовудина не отмечалось. Фармакокинетика зидовудина была схожа с таковой у небеременных женщин. В связи с пассивным проникновением лекарственного препарата через плаценту концентрация зидовудина в плазме у детей при рождении такая же, как у их матерей во время родов.

Пациенты пожилого возраста
Специфических данных о фармакокинетике зидовудина у пожилых пациентов не получено.

Пациенты с нарушением функции почек
У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью максимальная концентрация зидовудина в плазме повышается на 50% после приема внутрь по сравнению с таковой у пациентов без нарушения функции почек. Системная экспозиция зидовудина (определяется как площадь под кривой соотношения концентрация-время AUC) повышается на 100%; период полувыведения препарата значительно не изменяется. При нарушении функции почек наблюдается существенная кумуляция основного метаболита зидовудина – глюкуронида, однако признаков токсического воздействия при этом не выявляется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают значительного влияния на выделение зидовудина, в то же время выведение неактивного глюкуронида усиливается.

Пациенты с нарушением функции печени
Имеются ограниченные данные о фармакокинетике зидовудина у пациентов с нарушениями функции печени. Специфических данных, касающихся фармакокинетики зидовудина у пожилых пациентов, не получено
Доклинические данные общих исследований безопасности, проведенных на животных, не продемонстрировали особого риска для человека.

5.3 Доклинические данные по безопасности

<u>Мутагенность</u>:

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики

При проведении теста Эймса не было получено данных, указывающих на мутагенность лекарственного препарата. Тем не менее, зидовудин продемонстрировал слабые мутагенные свойства в ходе теста на клетках мышиной лимфомы и дал положительный результат в in vitro тесте трансформации клеток. В ходе in vitro исследования на лейкоцитах человека, а также в in vivo микроядерном исследовании при применении лекарственного препарата в многократных пероральных дозах у крыс и мышей наблюдались кластогенные эффекты (повреждение хромосомного аппарата). По результатам in vivo цитогенетического исследования на крысах не было обнаружено повреждений хромосом. Во время исследования лимфоцитов периферической крови у одиннадцати пациентов со СПИД у лиц, которые принимали Ретровир, отмечалась более высокая частота случаев хромосомного разрыва, чем у лиц, которые не получали данный лекарственный препарат. Согласно результатам пилотного исследования, зидовудин встраивается в ядерную ДНК лейкоцитов у взрослых людей, в том числе у беременных женщин, принимающих зидовудин для лечения ВИЧ-1-инфекции или для профилактики внутриутробной передачи вируса от матери к плоду. Зидовудин также встраивался в ДНК лейкоцитов пуповинной крови у младенцев, матери которых проходили лечение данным лекарственным препаратом. В исследовании трансплацентарной генотоксичности, проведенном на обезьянах, сравнивали зидовудин в виде монотерапии и комбинацию зидовудина и ламивудина при применении в дозах, эквивалентных дозам для человека. В исследовании было показано, что у зародышей, подвергшихся внутриутробному воздействию комбинации, поддерживался более высокий уровень включения аналога нуклеозида ДНК во множественные органы плода, и обнаружены признаки большего укорочения теломера, чем у тех, кто подвергался воздействию только зидовудина. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Канцерогенность:

В исследованиях канцерогенности зидовудина при пероральном применении на мышах и крысах отмечалось позднее развитие опухолей эпителия влагалища. Дальнейшее исследование интравагинальной канцерогенности подтвердило гипотезу о том, что опухоли влагалища являлись следствием длительного местного воздействия неметаболизированного зидовудина, содержащегося в моче в высоких концентрациях, на эпителий влагалища грызунов. Не наблюдалось других злокачественных образований, обусловленных применением лекарственного препарата, у животных обоих видов независимо от пола.

Кроме того, было проведено два исследования трансплацентарной канцерогенности на мышах. Во время одного из этих исследований, инициированного Национальным институтом рака США, зидовудин вводили беременным самкам мышей в период с 12 по 18 дни беременности в максимальных переносимых дозах. По прошествии одного года после рождения у потомства, которое подверглось воздействию лекарственного препарата в максимальной дозе (420 мг/кг массы тела) внутриутробно, отмечалось увеличение частоты случаев злокачественных образований в легких, печени и репродуктивной системе у самок.

Во втором исследовании мышам вводили зидовудин в дозах до 40 мг/кг в течение 24 месяцев, начиная с 10-го дня беременности. Результаты, связанные с проводимой терапией, ограничивались поздним развитием опухолей эпителия влагалища, частота и время появления которых соответствовали данным исследования канцерогенности стандартных

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4932 -2019

пероральных доз. Следовательно, во время второго исследования не было получено данных о том, что зидовудин обладает свойствами трансплацентарного канцерогена.

Таким образом, данные по трансплацентарной канцерогенности, полученные в ходе первого исследования, представляют гипотетический риск, в то время как факт уменьшения риска внутриутробной передачи ВИЧ-инфекции от матери будущему ребенку при применении зидовудина во время беременности хорошо доказан.

Репродуктивная токсичность:
Во время исследований на беременных самках крыс и кроликов, которые получали зидовудин перорально в дозах до 450 мг/кг/сут и 500 мг/кг/сут соответственно в период наиболее интенсивного органогенеза, не было получено доказательств тератогенности лекарственного препарата. Тем не менее, отмечалось статистически значимое увеличение частоты случаев резорбции плода у крыс, которые получали лекарственный препарат в дозе 150–450 мг/кг/сут, и у кроликов при дозе лекарственного препарата 500 мг/кг/сут.

В отдельном исследовании, результаты которого были представлены в дальнейшем, было показано, что у крыс, которые получали лекарственный препарат в дозе 3 000 мг/кг/сут, что весьма близко к значению пероральной медианной летальной дозы (3 683 мг/кг), наблюдалось заметное токсическое действие на материнский организм, а также увеличение частоты случаев пороков развития у плода. При более низких испытанных дозах (600 мг/кг/сут) в данном исследовании не отмечалось признаков тератогенности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: кислота хлористоводородная концентрированная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Учитывая отсутствие исследований совместимости, данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок хранения

3 года
Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке (см. раздел 6.6)

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

НЦРС
4937 2019

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл; 20 мл раствора/флакон. Флакон нейтрального светозащитного стекла с хлорбутиловой резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с пластмассовой вставкой. По 5 флаконов в пластмассовой контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

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

Поскольку Ретровир не содержит антимикробного консерванта, разведение следует проводить в условиях полной асептики, предпочтительно непосредственно перед введением; неиспользованную часть раствора во флаконе следует уничтожить.

Необходимую дозу концентрата Ретровир добавляют в 5% раствор глюкозы для внутривенного введения и смешивают с ним до получения конечной концентрации зидовудина, равной 2 мг/мл или 4 мг/мл. Такие разведения остаются физически и химически стабильными в течение 48 часов при температуре 5°С и 25°С. При помутнении раствора до или после разведения, а также в ходе инфузии его следует уничтожить.

Любой неиспользованный медицинский материал подлежит уничтожению в соответствии с локальными требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK

980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Представительства ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Минск, ул. Воронянского, 7А – 400

Тел. +375-017-3742016

Факс +375-017-3571866

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦ РБ

4952 2019

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

6890/04/09/15/17/19

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 29.08.2019

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

13 Июня 2022

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний ViiV Healthcare.

©2022 Группа компаний ViiV Healthcare или их правообладатель.

Общая характеристика лекарственного препарата Ретровир доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь