

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
20__ ж. «__» _____
№ _____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Ретровир, ішуге арналған ерітінді, 10 мг/мл, 200 мл

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Зидовудин

2.2 Сапалық және сандық құрамы

5 мл ерітіндінің құрамында:

белсенді зат – 50 мг зидовудин

қосымша заттар: гидrogenделген глюкоза шәрбаты 3.2 г, натрий бензоаты 10.0 мг, натрий сахарині 10.0 мг, глицерин 500.0 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімінен көруге болады.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Ішуге арналған ерітінді.

Өзіне тән құлпынай иісі бар бозғылт-сары мөлдір ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- балалар мен ересектерде біріктірілген антиретровирустық ем құрамында АИТВ инфекциясын емдеу

- АИТВ-оң жүкті әйелдерден шаранаға плацента арқылы АИТВ берілу жиілігін төмендету

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Ретровир препаратымен емдеуді АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттерді жүргізу тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.

Салмағы 30 кг-ден көп ересектер мен жасөспірімдер

Басқа антиретровирустық препараттармен біріктірілімде ұсынылатын препарат дозасы тәулігіне екі рет 250-300 мг құрайды.

Салмағы 9 кг-ден 30 кг дейінгі балалар

Басқа антиретровирустық препараттармен біріктірілімде ұсынылатын препарат дозасы тәулігіне екі рет 0,9 мл/кг (9 мг/кг) құрайды (мысалы, салмағы 15 кг балаға күніне екі рет 13,5 мл пероральді ерітінді қажет болады). Ең жоғары доза тәулігіне екі рет 300 мг (30 мл) мөлшерден аспауы тиіс.

Салмағы 4 кг-ден 9 кг дейінгі балалар

Басқа антиретровирустық препараттармен біріктірілімде ұсынылатын Ретровир препаратының дозасы тәулігіне екі рет 1,2 мл/кг (12 мг/кг) құрайды (мысалы, дене салмағы 5 кг жаңа туған нәрестеге ерітіндінің күніне екі рет 6 мл пероральді қабылдауға арналған дозасы қажет болады).

Дене салмағы 4 кг-ден аз балаларға дозалау жөнінде нақты нұсқаулар ұсыну үшін қолжетімді деректер жеткіліксіз (төменнен қараңыз - 5.2 бөлім, анадан шаранаға инфекция берілуі).

Анадан шаранаға инфекция берілуін болдырмауға арналған дозалау:

Жүкті әйелдерге, жүктіліктің 14 аптасынан бастап, Ретровир препаратын босанудың басталуына дейін 500 мг/тәулік дозада (тәулігіне 5 рет 100 мг) ішке тағайындау ұсынылады. Босану кезінде Ретровир препараты 1 сағат ішінде дене салмағына 2 мг/кг дозада вена ішіне тағайындалады, артынан кіндікке қысқыш бау байланатын сәтке дейін 1 мг/кг/сағат дозада венаішілік инфузияны жалғастыру қажет.

Жаңа туған нәрестелерге Ретровир (0.2 мл/кг) әр 6 сағат сайын 2 мг/кг есебінен туғаннан кейінгі алғашқы 12 сағат ішінде тура 6 апталық жасқа дейін ерітінді түрінде 2 мг/кг ішке тағайындалады.

Ерітіндінің шағын көлемдерін енгізу қажеттілігін ескеріп, жаңа туған нәрестелерге енгізуге арналған дозаларды есептегенде сақ болу керек. Дозаны дәл белгілеу үшін 0,1 мл бөліктерімен өлшемі сай келетін шприцті пайдалану қажет.

Жаңа туған нәрестелердегі анадан шаранаға АИТВ берілу профилактикасы үшін Ретровир неонатальді пероральді ерітіндісін дозалау жөніндегі ұсынымдардың мысалдары.

Жаңа туған нәрестенің дене салмағы, килограмм (кг)	Дозаның жалпы көлемі, миллилитр (мл) 0.2 мл/кг	Әр дозаны қаншалықты жиі қабылдау керек (24 сағат ішінде)	Зидовудин дозасы, миллиграмм (мг) 2 мг/кг/доза	Зидовудиннің жалпы тәуліктік дозасы, миллиграмм (мг)
2.0 кг	0.4 мл	4 рет	4 мг	16 мг
5.0 кг	1.0 мл	4 рет	10 мг	40 мг

Егер жаңа туған нәрестелер Ретровир препаратын ішке қабылдауы мүмкін болмаса, оларға Ретровир әр 6 сағат сайын дене салмағына 1.5 мг/кг дозада 30-минуттық венаішілік инфузиялар түрінде тағайындау қажет.

Жоспарлы кесарь тілігі жағдайында Ретровир препаратын операциядан 4 сағат бұрын бастау керек. Жалған босану жағдайында Ретровир препаратын тоқтатып, пероральді дозалауды жаңғыртқан жөн.

Қан түзу ағзалары тарапынан жағымсыз реакциялар:

гемоглобин деңгейі немесе нейтрофилдер саны клиникалық мәнді деңгейге дейін түсіп кететін пациенттерде зидовудин алмастыру мүмкіндігін қарастыру керек. Анемия немесе нейтропенияның басқа ықтималды себептерін жоққа шығарған жөн. Емдеудің баламалы әдістері болмаса, Ретровир препаратының дозасын төмендету немесе қабылдауды тоқтату мәселесін қарастыру керек (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде зидовудин фармакокинетикасы зерттелмеді және нақты деректер жоқ. Алайда, бүйрек функциясының жас ұлғаюымен төмендеуін және шеткері қан көрсеткіштерінің болжамды көрсеткіштерін ескеріп, осындай пациенттерде Ретровир препаратын тағайындау кезінде ерекше сақ болып, препаратпен емдеуді бастар алдында және ем кезінде тиісті қадағалап отыру қажет.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр (креатинин клиренсі <10 мл/мин) пациенттерге және гемодиализде немесе перитонеальді диализде жүрген бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысындағы пациенттерге ұсынылатын доза әр 6-8 сағат сайын 100 мг

(күніне 300-400 мг) құрайды. Гематологиялық параметрлер және клиникалық жауап кейіннен дозаларды түзету қажеттілігіне ықпал етуі мүмкін (5.2 бөлімін қараңыз).

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр циррозы бар пациенттерде алынған деректер, глюкуронданудың төмендеуі салдарынан, зидовудиннің болжамды жинақталуы жорамалданады, осы препараттың дозасын түзету қажет болуы мүмкін, бірақ шектеулі деректерге байланысты пациенттердің осы санатына арналған нақты нұсқаулар жоқ. Егер плазмада зидовудин деңгейін бақылау мүмкін болмаса, дәрігер қан түзу ағзалары тарапынан жағымсыз реакциялардың (анемия, лейкопения, нейтропения) дамуы сияқты препарат жақпаушылығының клиникалық белгілеріне және әрбір нақты жағдайда дозаны түзету және/немесе дозаларды енгізу арасындағы үзілісті ұзарту қажеттілігіне ерекше көңіл бөлу керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Қолдану тәсілі

Ретровир препараты пероральді қолдануға арналған.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- зидовудинге немесе 6.1 бөлімде тізілген препараттың кез келген компонентіне аса жоғары сезімталдық
- нейтропения (нейтрофилдер саны 0.75×10^9 /л аз)
- гемоглобин мөлшерінің төмендеуі (7.5 г/дл немесе 4.65 ммоль/л аз)
- фототерапиядан басқа емдеу қажет болатын немесе трансаминазалар деңгейі жоғарғы шекті рұқсатты мәннен бес еседен көп асып кететін гипербилирубинемиясы бар жаңа туған нәрестелер.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Антиретровирустық ем көмегімен вирусты тиімді бәсеңдетудің жұқтыру қаупін едәуір төмендететіні дәлелденген, алайда қалдық қауіп жоққа шығарылмайды. Жұқтыруды болдырмауға қатысты алдын ала сақтану шаралары ұлттық нұсқауларға сәйкес қабылданады.

Ретровир қабылдап жүрген немесе кез келген басқа антиретровирустық емнен өтетін пациенттерде де АИТВ инфекциясынан емдеп жазбайды, оппортунистік инфекциялардың және АИТВ инфекциясының басқа асқынуларының даму қаупі сақталады.

Рифампицин немесе ставудинді зидовудинмен бір мезгілде қабылдамау керек (4.5 бөлімін қараңыз).

Гематологиялық жағымсыз реакциялар:

Анемия (әдетте, Ретровир препаратын қолданудың басталуынан 6 апта өткен соң байқалады, бірақ кейде ертерек дамуы мүмкін); нейтропения (әдетте, Ретровир препаратымен емдеудің басталуынан 4 апта өткен соң дамиды, бірақ кейде ертерек туындайды); лейкопения (әдетте, нейтропения аясында), әсіресе, жоғары дозаларда (1200 мг-1500 мг/тәулік) Ретровир қабылдап жүрген және емдеу басталғанша сүйек кеміктік қан түзілуі төмен болатын АИТВ инфекциясының толық клиникалық көрінісі бар пациенттерде кездесуі мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз).

Гематологиялық көрсеткіштерді мұқият бақылап отыру керек.

Ретровир препаратын қабылдау кезінде АИТВ инфекциясының толық клиникалық көрінісі бар пациенттерде емнің алғашқы 3 айы ішінде 2 аптада бір реттен сиретпей, ал артынан ай сайын қан талдауларын бақылап отыру қажет. Қан талдаулары пациенттің жалпы жай-күйіне қарай 1-3 айда бір рет сирек орындалады. Егер гемоглобин мөлшері 75-90 г/л (4.65-5.59 ммоль/л) дейін азайса немесе нейтрофилдер саны 0.75×10^9 /л- 1.0×10^9 /л дейін төмендесе, Ретровир препаратының тәуліктік дозасы қан көрсеткіштері қалпына келгенше азайтылуы тиіс немесе Ретровир қан көрсеткіштерінің қалыпқа келуіне дейін 2-4 аптаға тоқтатылады. Әдетте, қан көрінісі 2 апта өткенде қалпына келеді, одан кейін

Ретровир препаратын төмендетілген дозада қайта тағайындауға болады. Ретровир препаратының дозасын төмендетуге қарамастан, айқын анемия бар пациенттерге қан құю қажет болады (4.3 бөлімін қараңыз).

Лактоацидоз

Нуклеозидтердің антиретровирустық аналогтарын қолдану кезінде, әдетте, гепатомегалиямен және бауырдың майлы дистрофиясымен байланысқан сүт қышқылды ацидоз жағдайлары тіркелді. Сүт қышқылды ацидоз дамуының ерте симптомдары (симптоматикалық гиперлактатемия) ас қорыту жүйесімен байланысты симптомдар (жүрек айну, құсу және іштің ауыруы), жалпы әлсіздік, тәбеттен айрылу, салмақ жоғалту, респираторлық симптомдар (жиі және/немесе терең тыныс алу) немесе неврологиялық симптомдар (оның ішінде қозғалу әлсіздігі) болуы мүмкін.

Сүт қышқылды ацидоздың өлімге ұшырату деңгейі жоғары және панкреатит, бауыр жеткіліксіздігі немесе бүйрек жеткіліксіздігімен байланысты болуы мүмкін.

Сүт қышқылды ацидоз, әдетте, бірнеше ай емделуден кейін туындайды.

Нуклеозидтер аналогтарымен емдеу симптоматикалық гиперлактатемия және метаболизмдік/сүт қышқылды ацидоз, үдемелі гепатомегалия немесе аминотрансфераза деңгейлері жылдам жоғарылаған жағдайда тоқтатылуы тиіс.

Гепатомегалия, гепатит немесе бауыр ауруларымен және бауырдың майлы дистрофиясымен байланысты басқа белгілі қауіп факторлары бар пациентке (атап айтқанда, толық әйелдерге) нуклеозидтер аналогтарын (оның ішінде кейбір дәрілік препараттар және алкоголь) абайлап тағайындау керек. Ерекше қауіп тобына С гепатитінің инфекциясы бар әрі альфа-интерферонмен және рибавиринмен ем қабылдап жүрген пациенттер кіреді.

Жоғары қауіп тобының пациенттері мұқият қадағалауда болуы тиіс.

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтардың жатыр ішінде әсер етуінен кейінгі митохондриялық дисфункция.

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар митохондрия функциясына әртүрлі дәрежеде ықпал етуі мүмкін, бұл ставудин, диданозин және зидовудин қолдану кезінде көбірек білінеді. Нуклеозидті аналогтардың жатыршілік және/немесе постнатальді әсеріне ұшыраған АИТВ-теріс сәбилердегі митохондриялық дисфункция туралы хабарламалар бар; бұл жағдайлар көбінесе зидовудин қамтылған емдеу сызбаларына қатысты. Негізгі мәлімделген жағымсыз реакциялар гематологиялық бұзылыстар (анемия, нейтропения), зат алмасу бұзылулары (гиперлактатемия, гиперлипаземия) болды. Осы реакциялар жиі өтпелі сипатта болды. Кеш басталатын неврологиялық бұзылыстардың (гипертония, конвульсиялар, қалыптан тыс мінез-құлық) аздаған саны хабарланды. Неврологиялық бұзылыстардың өткінші немесе тұрақты сипатта болу-болмауы қазіргі уақытта белгісіз. Аталған құбылыстардың болу мүмкіндігін, этиологиясы белгісіз ауыр клиникалық белгілері, атап айтқанда, неврологиялық бұзылулары болса, нуклеозидті және нуклеотидті аналогтардың жатыршілік әсеріне ұшыраған әр сәбиде қарастыру керек. Осы нәтижелер тікелей АИТВ берілісін болдырмау үшін жүкті әйелдерде антиретровирустық емді пайдалану жөніндегі ағымдағы ұлттық нұсқауларға ықпал етпейді.

Липодистрофия

Зидовудинмен емдеу өз кезегінде митохондриялық уыттылықпен байланысты болатын тері асты шелмайынан арылтуға ықпал етеді. Липоатрофияның туындау жиілігі мен ауырлығы жинақталу әсерімен байланысты. Беттен, аяқ-қол мен бөкседен көбірек байқалатын майдан арылу зидовудиннен бос режимге ауысқанда қайтымсыз болуы мүмкін. Пациенттерге зидовудинмен және құрамында зидовудин бар препараттармен (Комбивир және Тризивир®) ем кезінде липоатрофия белгілерінің бар-жоғы тұрғысынан жүйелі тексеру өткізу керек. Егер липоатрофия дамуына күмән болған жағдайда баламалы емдеуді қарастыру қажет.

Дене салмағы және метаболизм параметрлері

Антиретровирустық ем жүргізілгенде дене салмағының және қандағы липидтер мен глюкоза концентрацияларының артуы болуы мүмкін. Осындай өзгерістер ауруларды емдеумен және өмір салтымен жартылай байланысты болуы мүмкін. Осылайша, липидтер үшін кейбір жағдайларда емдеу әсерінің дәлелдері бар, ал дене салмағының артуына қатысты қандай да бір нақты емдеумен байланысты ешқандай нақты дәлелдер жоқ. Қандағы липидтер және глюкоза концентрациясын бақылау үшін АИТВ емі бойынша нұсқауларға сүйену керек. Липидтік бұзылулар клиникалық практикаға сәйкес түзетілуі тиіс.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бауырдың циррозсыз орташа және ауыр дәрежедегі бауыр функциясының бұзылулары [Чайлд-Пью шкаласы бойынша 5-6 балл] бар пациенттерде зидовудин клиренсі дені сау адамдарда байқалатын креатинин клиренсіне ұқсас, сондықтан зидовудин дозасын түзету қажет емес. Орташа және ауыр дәрежедегі бауыр функциясының болымсыз бұзылулары [Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7-15 балл] пациенттерге дозалау жөнінде арнаулы нұсқаулар беру мүмкін емес, ол зидовудиннің әрқелкі әсер етуі себебінен болады. Демек, пациенттердің осы тобында зидовудин енгізу ұсынылмайды.

Біріктірілген антиретровирустық ем көмегімен емдеуден өтетін созылмалы В гепатиті немесе С гепатитінен зардап шегетін пациенттер бауыр тарапынан күрделі және өлімге ұшыратуы ықтимал құбылыстардың даму қаупі жоғары топқа жатады. В гепатиті немесе С гепатитіне бір мезгілде жүргізілген вирусқа қарсы емдеу жағдайында, медициналық препараттар туралы тиісті ақпаратпен танысып шығу керек.

Осының алдында бауыр функциясының бұзылуы, оның ішінде созылмалы белсенді гепатит болған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем жүргізу үдерісінде бауыр функциясы көрсеткіштерінің бұзылуы жиірек байқалады және осындай пациенттер стандартты практикаға сәйкес қадағалауға жатады. Осындай пациенттерде бауырдың үдемелі ауруының белгілері болған жағдайда емдеуді үзу немесе тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Иммундық реактивация синдромы

Ауыр иммун тапшылығымен АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем (БАРЕ) басталған уақытта күрделі клиникалық жай-күйлерді немесе симптомдар өршуін тудыруы мүмкін симптомсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциясы туындауы мүмкін. Әдетте, осындай реакциялар БАРЕ басталуынан кейін алғашқы бірнеше апта немесе ай ішінде байқалды. Осындай жай-күйлердің типтік мысалдары цитомегаловирусты ретинит, жайылған және/немесе ошақтық микобактериялық инфекциялар және *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) тудырған пневмония болып табылады. Кез келген қабыну симптомдарын кідіріссіз бағалау, ал қажет болса, емдеуді бастау керек. Иммунитеттің қайта белсенділенуі аясында аутоиммундық аурулар (Грейвс ауруы, аутоиммунды гепатит) байқалды, алайда бастапқы көріністерінің уақыты өзгерумен болды, ал ауру емдеудің басталуынан кейін көп ай өткен соң білінуі мүмкін.

Пациенттерге дәрілік препараттарды бір мезгілде өз бетінше қабылдау кезінде сақ болу қажеттілігін ескерту керек.

Остеонекроз

Этиологиясы көп факторлы болып саналса да (кортикостероидтар пайдалануды, алкоголь тұтынуды, иммунитеттің ауыр бәсеңдеуін, дене салмағының жоғары индексін қоса), әсіресе, АИТВ ауруының кешірек сатыларында және/немесе ұзақ уақыт біріктірілген антиретровирустық ем алып жүрген пациенттерде остеонекроз жағдайлары мәлімделді. Пациенттер, егер олар буындар сырқырауын және ауырсынуын, буындар қимылының шектелісін немесе қозғалыс кезіндегі қиындықтарды сезінетін болса, дәрігерге қаралу керек.

Қатарлас С вирустық гепатиті бар пациенттер

Зидовудин препаратын рибавиринмен бір мезгілде тағайындағанда анемия дамуы мүмкін, осыған байланысты, аталған біріктірілім ондай пациенттерге ұсынылмайды (4.5 бөлімін қараңыз).

Қосымша заттар:

Гидрогенделген глюкоза шәрбаты (сұйық мальтит): Фруктоза жақпаушылығының сирек тұқым қуалайтын кінәраттары бар пациенттерге Ретровир қабылдауға болмайды.

Натрий бензоаты: оны альбуминнен ығыстырып шығарудан кейін билирубинемияның күшеюі жаңа туған нәрестелердің сарғаюын күшейтуі мүмкін, ол ядролық сарғаюға ұласып кетуі мүмкін (ми тініндегі конъюгацияланбаған билирубин шөгінділері).

Натрий: осы дәрілік зат құрамында доза бірлігіне 1 ммоль мөлшерінен аз (23 мг) натрий бар, яғни мүлде натрий жоқ деуге болады.

Пропиленгликоль: этанол сияқты алкогольдегидрогеназаның кез келген субстратымен бірге қолдану жаңа туған нәрестелерде күрделі жағымсыз әсерлер туғызуы мүмкін.

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Рифампицин

Рифампицинмен біріктірілім зидовудин үшін AUC 48%+34% төмендеуіне әкеледі. Рифампицинмен бір мезгілде қабылдамау керек, өйткені бұл Ретровир препараты тиімділігінің жартылай немесе толық жоғалуына әкелуі мүмкін.

Ставудин

Зидовудин ставудинмен біріктірілімде *in vitro* жағдайларында антагонистік белсенділік иеленеді. Ставудин мен зидовудинді бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Пробеницид

Пробенецид зидовудиннің AUC мәнін 106% (100-ден 170% дейінгі диапазонда) арттырады. Екі препаратты қабылдайтын пациенттерді гематологиялық уыттылық дамуы тұрғысынан мұқият бақылап отыру керек.

Ламивудин

Ламивудинмен бірге тағайындағанда зидовудин үшін C_{max} орташа (28%) жоғарылауы байқалады, алайда, осы орайда жалпы экспозиция (AUC) бұзылмайды. Зидовудин ламивудин фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

Фенитоин

Қанда фенитоин концентрациясын төмендетеді (фенитоин концентрациясы жоғарылаған бірлі-жарым жағдай байқалды), бұл оны Ретровир препаратымен бір мезгілде тағайындағанда қандағы фенитоин деңгейін қадағалауды талап етеді.

Атоваквон

Зидовудин атоваквон фармакокинетикасын бұзбайды. Алайда, фармакокинетика деректері атоваквон зидовудиннің оның метаболиті 5'-глюкуронидке метаболиздену жылдамдығын төмендетеді деп көрсетеді (AUC зидовудиннің нысаналы концентрацияларына жеткенде 33% жоғарылады, глюкуронидтің жоғары шындық плазмалық концентрациясы 19% төмендеді). Зидовудин 500 немесе 600 мг/тәулік дозада қолданылғанда жедел пневмоцистік пневмонияны емдеу үшін атоваквонмен бір мезгілде үш апталық емдеудің зидовудин плазмалық концентрацияларының жоғарылауымен байланысты жағымсыз реакциялар жиілігінің артуына алып келу ықтималдығы аз. Атоваквонмен ұзақ уақыт емдеу аясында аса сақ болу керек.

Зидовудинді вальпрой қышқылымен, флуконазол немесе метадонмен бір мезгілде енгізгенде пациенттердің жай-күйін зидовудиннің ықтималды уыттылығы тұрғысынан мұқият бақылап отыру керек, өйткені шектеулі деректер ғана қолжетімді және осы нәтижелердің клиникалық маңызы айқын емес.

АИТВ емі кезінде АРЕ құрамында Ретровир препаратымен біріктіріп емдеу аясында рибавирин қабылдаумен байланысты анемия өршуі байқалды; нақты өзара әрекеттесу

механизмі түсініксіз. Анемияның жоғары қаупі салдарынан рибавиринді зидовудинмен бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды. Зидовудинді біріктірілген АРЕ сызбасында алмастыру мүмкіндігін, егер ол жолға қойылған болса, қарастыру керек. Бұл анамнезінде зидовудин тудырған анемия бар пациенттер үшін ерекше маңызды.

Нефроуыттылығы зор немесе миелосупрессиялық препараттармен (мысалы, жүйелі пентамидин, дапсон, пириметамин, котримоксазол, амфотерицин, флюцитозин, ганцикловир, интерферон, винкрестин, винбластин және доксорубицинмен) қатарлас емдеу, әсіресе, шұғыл ем зидовудин жағымсыз реакцияларының даму қаупін де арттыруы мүмкін. Егер осы препараттардың қандай да бірімен қатар ем жүргізу қажет болса, бүйрек функциясын және гематологиялық параметрлерді мониторингтеу кезінде ерекше сақтық таныту керек, ал қажет болса, бір немесе бірнеше препарат дозасын азайту керек.

Клиникалық сынақтардың шектеулі деректері профилактика үшін пайдаланылатын дозаларда котримоксазолмен зидовудинге, аэрозоль түріндегі пентамидинге, пириметамин және ацикловирге жағымсыз реакциялар қаупінің едәуір артатын көрсетпейді.

Кларитромицин

Кларитромицин (таблеткалары) зидовудин сіңуін төмендетеді. Одан зидовудин мен кларитромицинді кемінде екі сағат аралықпен бөлек қабылдау арқылы сақтануға болады.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Жүкті әйелдерде, әдетте, АИТВ инфекциясын емдеу үшін антиретровирустық препараттарды пайдалану шешімін қабылдағанда, соның салдарынан, тікелей АИТВ берілу қаупін төмендету үшін клиникаға дейінгі зерттеулерден алынған деректерді (5.3 бөлімін қараңыз), сондай-ақ жүкті әйелдердегі клиникалық тәжірибені ескеру керек. Аталған жағдайда зидовудинді жүкті әйелдерде қолданып, одан кейін жаңа туған нәрестелерді емдеудің анадан шаранаға АИТВ берілу жылдамдығын төмендететіні көрсетілді.

Жүкті әйелдердегі көп деректер көлемі (бірінші триместрдегі 3000-нан аса нәтиже әрі екінші және үшінші триместрлердегі 3000-нан аса нәтиже) тератогенді уыттылығының болмауын көрсетеді. Ретровир препаратын, егер бұл клиникалық көрсетілімдер бойынша қажет болса, жүктілік уақытында пайдалануға болады. Айтылған деректердің ауқымды саны негізінде адамдарда даму ақауларының қаупі болу ықтималдығы аз.

Зидовудин жануарлардағы тұқым өрбіту уыттылығына жүргізілген зерттеулер нәтижелерімен байланысты болды (5.3 бөлімін қараңыз). Ретровир препаратының белсенді ингредиенттері жасушалық ДНҚ репликациясын тежеуі мүмкін, ал жануарларда жүргізілген бір зерттеуде зидовудиннің плацента аралық канцероген екені көрсетілді. Осы нәтижелердің клиникалық маңызы белгісіз. Адамдарда зидовудиннің плаценталық берілісі болатыны көрсетілді.

Митохондриялық дисфункция: нуклеозидтер мен нуклеотидтер аналогтарының әртүрлі дәрежеде митохондриялар зақымдануын тудыратыны *in vitro* және *in vivo* көріністелді. Нуклеозидтер аналогтарының жатыршылық және/немесе постнатальді әсеріне ұшыраған АИТВ-теріс сәбилердегі митохондриялық дисфункция туралы хабарламалар бар (4.4 бөлімін қараңыз).

Фертильділік

Зидовудин күніне 450 мг/кг дейін пероральді дозалар алған аталық немесе аналық егеуқұйрықтар фертильділігін нашарлатты. Ретровир препаратының әйелдер фертильділігіне ықпал ету деректері жоқ. Ерлерде Ретровир препараты шәуһет құрамына, сперматозоидтар морфологиясы мен қозғалғыштығына ықпал етпейді.

Лактация

АИТВ инфекциясын жұқтырған әйелдерге зидовудиннің 200 мг бір реттік дозасын енгізуден кейін ана сүтінде және қан сарысуында зидовудиннің орташа концентрациясы ұқсас болды. АИТВ инфекциясын жұқтырған аналарға АИТВ берілуіне жол бермеу үшін қандай жағдаяттарда да өз сәбилерін емізбеуге кеңес беріледі.

4.7 Көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері

Ретровир препаратының автокөлік жүргізу немесе механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне ықпал етуіне зерттеулер жүргізілмеген. Бұдан бөлек, дәрілік препараттың фармакологиялық деректерінің негізінде оның осы сипатта белсенділікке қолайсыз әсерін жорамалдауға болмайды. Дегенмен де, пациенттің автокөлікті басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу қабілетін бағалау барысында пациенттің клиникалық статусын және Ретровир препаратының жағымсыз реакциялар бейінін есепке алу керек.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Ересектер мен балалар үшін жағымсыз реакциялар бейіні бірдей. Ең көп күрделі жағымсыз реакциялар анемия (қан құю қажет болуы мүмкін), нейтропения және лейкопенияны қамтиды. Бұл жоғары дозаларында (1200-1500 мг/күн) және үдемелі АИТВ ауруы бар пациенттерде (әсіресе, емдеуге дейінгі сүйек кемігінің қоры жеткіліксіз болғанда), ал әсіресе СД4 жасушаларының саны $100/\text{мм}^3$ мөлшерінен аз пациенттерде жиірек болды. Дозаларды азайту немесе емді тоқтату қажет болуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Нейтропения жиілігі Ретровир препаратымен емнің басында қан сарысуында нейтрофилдер саны, гемоглобин деңгейі және В12 дәруменінің деңгейі төмен болған пациенттерде де жоғарылады.

Ретровир препаратын қабылдаған пациенттерде келесі оқиғалар мәлімделді.

Жағымсыз әсерлер бейіні ересектер мен балаларда ұқсас.

Өте жиі ($> 1/10$), жиі ($> 1/100, < 1/10$), жиі емес ($> 1/1,000, < 1/100$), сирек ($> 1/10,000, < 1/1,000$), өте сирек ($< 1/10,000$).

Өте жиі

- бас ауыру
- жүрек айну

Жиі

- анемия, нейтропения және лейкопения
- бас айналу, жалпы дімкәстану
- құсу, іш аумағындағы ауырулар, диарея
- билирубин және бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы
- миалгия

Жиі емес

- тромбоцитопения және панцитопения (сүйек кемігінің гипоплазиясымен)
- енгігу
- метеоризм
- тері бөртпесі, терінің қышынуы
- миопатиялар
- қызба, жайылған ауырсыну синдромы, астения

Сирек

- нағыз эритроцитарлық аплазия
- гипоксемия болмаған кездегі сүт қышқылды ацидоз
- анорексия
- ұйқысыздық, парестезиялар, ұйқышылдық, ойлау жылдамдығының төмендеуі, құрысулар
- кардиомиопатия

- ауыз қуысының шырышты қабық пигментациясы, дәм сезудің бұзылуы, диспепсия, панкреатит
- стеатозды айқын гепатомегалия
- тырнақ және тері пигментациясы, есекжем және қатты терлеу
- жиі несеп шығару
- гинекомастия
- қалтырау, кеуде қуысының ауырсынуы, тұмау тәрізді симптомдар
- жөтел
- мазасыздық, депрессия
- көру өткірлігінен айырылу

Өте сирек

- аплазиялық анемия

Бірнеше апта емделуден кейін Ретровир препаратына жүрек айну және басқа да ең көп таралған жағымсыз реакциялардың туындау жиілігі азаяды.

Ретровир препаратын АИТВ инфекциясының анадан шаранаға берілу профилактикасында қолдану кезінде туындайтын жағымсыз реакциялар:

Плацебо-бақыланатын зерттеуде Ретровир препараты мен плацебо топтарындағы әйелдерде жалпы клиникалық жағымсыз реакциялар және зертханалық тестілер ауытқулары ұқсас болды. Алайда, зидовудин қабылдаған әйелдерде босануға дейін жеңіл және орташа анемия жиірек байқалды.

Сол зерттеуде осы көрсетілім бойынша Ретровир препаратын қабылдаған сәбилерде гемоглобин концентрациялары плацебо тобындағы сәбилерден едәуір төмен болды, бірақ қан құю қажет болмады. Анемия Ретровир препаратымен ем аяқталған соң 6 апта ішінде басылды. Басқа клиникалық жағымсыз реакциялар және зертханалық тестілер ауытқулары Ретровир препараты мен плацебо топтарында ұқсас болды.

Жүктілік кезіндегі Ретровир препаратын қолданудың шаранаға және жаңа туған нәрестелерге ұзақ мерзімді әсері бар-жоғы белгісіз.

Зидовудинді қабылдау кезінде, әдетте, гепатомегалиямен және бауырдың майлы дистрофиясымен байланысты кейде өлімге әкеп соқтыратын сүт қышқылды ацидоздың даму жағдайлары хабарланды (4.4 бөлімін қараңыз).

Зидовудинмен емдеуді бет, аяқ-қол мен бөкседе ең көп білінетін тері астылық май тінінен арылумен байланыстырады. Липоатрофия дамуы анықталғанда Ретровир препаратымен емдеуді тоқтату керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Антиретровирустық ем кезінде салмақ және қандағы липидтер мен глюкозаның деңгейлері артуы мүмкін.

Иммундық тапшылығы ауыр АИТВ-инфекциясын жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем (БАРЕ) кезінде симптомсыз немесе резидуальді оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциясы туындауы мүмкін. Аутоиммундық бұзылулар туралы да (Грейвс ауруы және аутоиммундық гепатит сияқты) хабарланды; алайда, емдеудің басталуына дейін хабарланатын уақыт өте өзгермелі, ал осы оқиғалар емдеу басталған соң көп ай өткенде болуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Остеонекроз жағдайлары, әсіресе, АИТВ ауруының кеш сатыларында және/немесе ұзақ уақыт біріктірілген антиретровирустық емде жүрген пациенттерде хабарланды. Остеонекроздың туындау жиілігі белгісіз (4.4 бөлімін қараңыз).

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда – қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг өткізуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалану

Симптомдары: Ретровир препаратымен артық дозалану кезінде, анықталған жағымсыз реакцияларды қоспағанда, спецификалық симптомдары немесе белгілері анықталмаған:
Емі: пациенттерді уыттану тұрғысынан мұқият қадағалау (4.8 бөлімін қараңыз) және қажетті демеуші ем тағайындау керек.

Гемодиализ және перитонеальді диализ, сірә, зидовудиннің шығарылуына шектеулі ықпал етеді, бірақ глюкуронид метаболитінің шығарылуын күшейтеді.

Әріқарай емдеу, клиникалық көрсетілімдерге немесе, егер олар бар болса, ұлттық токсикологиялық орталық нұсқауларына сәйкес жүзеге асырылуы тиіс.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. Кері транскриптазаның нуклеозидті және нуклеотидті тежегіштері. Зидовудин.

АТХ коды J05AF01

Әсер ету механизмі

Зидовудин – бұл адам иммун тапшылығы вирусын (АИТВ) қоса, ретровирустарға қарсы *in vitro* өте белсенді вирусқа қарсы агент.

Зидовудин жасушалық тимидинкиназамен әрі инфекция жұқтырған, әрі инфекция жұқтырмаған жасушаларда монофосфат туындысына дейін фосфорлананады. Одан кейін зидовудин-МП дифосфатқа (DP), ал артынан трифосфат (TP) туындысына дейін фосфорлануы, тиісінше, жасушалық тимидинкиназамен және спецификалық емес киназалармен катализденеді. Зидовудин-TP вирустық кері транскриптаза тежегіші және субстраты ретінде әрекет етеді. Қосымша вирустық ДНҚ түзілуі тізбекке зидовудин-МП қосылуымен бөгеттеліп, кейіннен тізбек үзіледі. АИТВ кері транскриптазасы үшін зидовудин-TP бәсекелестігі жасушалық альфа ДНҚ-полимеразасы үшін бәсекесінен шамамен 100 есе жоғары.

Клиникалық вирусология

In vitro зидовудинге АИТВ сезімталдығы мен емге клиникалық жауап арасындағы өзара байланыс әлі күнге зерттелуде. *In vitro* сезімталдығына өткізілген тестілер стандартталмаған, сондықтан нәтижелері әдіснамалық факторларға қарай өзгеріске түсуі мүмкін. Ретровир препаратымен ұзақ уақыт емдеу курстарынан өткен пациенттерден алынған АИТВ изоляттары үшін *in vitro* зидовудинге сезімталдықтың төмендеуі хабарланды. Қолда бар ақпарат бастапқы АИТВ ауруы үшін *in vitro* жиілігі мен сезімталдығының төмендеу дәрежесі, өршіп кеткен ауруға қарағанда, едәуір төмен екенін көрсетеді.

Зидовудинге төзімді штаммдардың пайда болуымен сезімталдық төмендеуі зидовудинмен монотерапияның клиникалық тиімділігін шектейді. Клиникалық зерттеулерде клиникалық соңғы нүктелер деректері зидовудиннің, әсіресе, ламивудинмен, сондай-ақ диданозинмен немесе залцитабинмен біріктірілімде ауру үдеуінің және өлімге ұшырау қаупінің елеулі төмендеуіне әкеледі. Протеаза тежегішін зидовудин және ламивудин біріктірілімінде пайдаланудың, осыған ұқсас екі есе біріктіріліммен салыстырғанда, ауру үдеуін баяулатуға және тіршілік қабілетін жақсартуға қосымша пайдасын беретіні көрсетілді.

Антиретровирустық агенттер біріктірілімдерінің вирусқа қарсы тиімділігі *in vitro* зерттелуде. Зидовудинді ламивудинмен біріктіріп жүргізілген клиникалық зерттеулер және *in vitro* зерттеулері зидовудинге төзімді вирус изоляттарының, егер олар бір мезгілде ламивудинге төзімділік иеленсе, зидовудинге сезімтал болуы мүмкін екенін көрсетеді. Бұдан бөлек, зидовудиннің ламивудинмен біріктірілімде бұрын антиретровирустық препараттар алмаған пациенттерде зидовудинге төзімділіктің пайда болуын кідіртуінің клиникалық дәлелдері бар.

Антиретровирустық агенттер біріктірілімінің вирусқа қарсы тиімділігі *in vitro* зерттелуде. Зидовудинді ламивудинмен біріктірілімде жүргізілген клиникалық зерттеулер және *in vitro* зерттеулері зидовудинге төзімді вирус изоляттарының, егер олар бір мезгілде ламивудинге төзімділік иеленсе, зидовудинге сезімтал болуы мүмкін екенін көрсетеді. Бұдан бөлек, зидовудиннің ламивудинмен біріктірілімде бұрын антиретровирустық препараттар алмаған пациенттерде зидовудинге төзімділіктің пайда болуын кідіртуінің клиникалық дәлелдері бар.

Зидовудин және басқа антиретровирустық препараттардың (тексерілген агенттер: абакавир, диданозин, ламивудин және интерферон-альфа) *in vitro* антагонистік әсерлері анықталмады.

Тимидин аналогтарына (біреуі зидовудин болып табылатын) төзімділігі жақсы сипатталды және АИТВ кері транскриптазасының 41, 67, 70, 210, 215 және 219 кодондарына алты спецификалық мутацияларына дейін біртіндеп жиналуымен қамтамасыз етіледі. Вирустар біріктірілімдердің 41 және 215 кодондарына мутациялары арқылы немесе алты мутацияның, ең болмаса, төртеуінің жиналу жолымен тимидин аналогтарына фенотиптік төзімділікке ие болады. Тимидин аналогының осы мутациялары өз алдына басқа нуклеозидтердің бір де біріне жоғары деңгейде айқаспалы төзімділік тудырмайды, бұл әріқарай кері транскриптазаның басқа мақұлданған тежегіштерінің кез келгенін пайдалануға мүмкіндік береді.

Нәтижесінде көптеген дәрілік төзімділік мутацияларының екі моделі туындайды, олардың біріншісі АИТВ кері транскриптазасының 62, 75, 77, 116 және 151 кодондарына мутацияларымен сипатталады, ал екіншісі AZT тарапына, сондай-ақ кері транскриптазаның басқа мақұлданған нуклеозидтік тежегіштеріне фенотиптік төзімділіктің сол қалпындағы 6 жұп негіздемелерден ендімесіне қоса, T69S мутациясын қамтиды. Полинуклеозидтерге мутациялардың осы екі типінің кез келгені келешек емдік мүмкіндіктерді салмақты шектейді.

АҚШ-та жүргізілген АСТГО76 зерттеуінде АИТВ-оң жүкті әйелдерге (14-34 жүктілік аптасынан бастап) және олардан жаңа туған нәрестелерге (әр 6 сағат сайын 2 мг/кг) 6-апталық жасқа дейін (күніне бес рет 100 мг) енгізгенде Ретровир анадан шаранаға АИТВ-1 берілу жылдамдығын төмендету тиімділігі (зидовудин үшін 8%-ға қарсы плацебо үшін 23%) көрсетілді. 1998 жылы Таиланд CDC жүргізілген қысқалау зерттеуде жүктіліктің 36-шы аптасынан бастап босануға дейін Ретровир препаратымен (күніне екі рет 300 мг) тек пероральді емді пайдалану анадан шаранаға АИТВ-1 берілу жиілігін (зидовудин үшін 9%-бен салыстырғанда, плацебо үшін 19%) төмендетті. Осы деректер, сондай-ақ анадан шаранаға АИТВ берілуін болдырмау үшін зидовудинмен емдеу сызбасы салыстырылатын жарияланған зерттеу деректері жүктілік кезеңінде анасын қысқа мерзімді емдеудің (жүктіліктің 36 аптасынан бастап), анасын ұзақ мерзімді емдеу кезінде (жүктіліктің 14-34 аптасынан) АИТВ перинатальді берілісін төмендетуіне қарағанда, тиімділігінің аз екенін көрсетті.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

Зидовудин ішектен жақсы сінеді. Биожетімділігі 60-70% құрайды. Биобаламалылық зерттеулерінің деректері бойынша, зидовудинді күніне екі рет 300 мг таблеткалар түрінде алған 16 пациентте C_{ss} max және C_{ss} min әрі AUC_{ss} стационарлық орташа мәндері

(CV%), тиісінше, 8,57 (54%) мкМ (2,29 мкг/мл), 0,08 (96%) мкМ (0,02 мкг/мл) және 8,39 (40%) сағ. * мкМ (2,24 сағ. * мкг/мл) құрады.

Таралуы

Ретровир препаратын вена ішіне енгізумен жүргізілген зерттеулер деректері бойынша, плазмадан орташа соңғы жартылай шығарылу кезеңі 1,1 сағат, дененің жалпы орташа клиренсі 27,1 мл/мин/кг, ал болжамды таралу көлемі 1,6 литр/кг құрады.

Ересектерде препаратты қабылдаудан кейін 2-4 сағаттан соң жұлын-ми сұйықтығы мен қан плазмасында зидовудин концентрацияларының орташа арақатынасы шамамен 0,5 құрайды. Деректер зидовудиннің плацента арқылы өтіп, шарана маңындағы сулардан және шарана қанынан табылатынын көрсетеді. Зидовудин сондай-ақ шәуһеттен және емшек сүтінен табылды.

Препараттың қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы 34-38% құрайды, тиісінше, орын басу механизмі бойынша басқа препараттармен бәсекелі байланысуы болжанбайды.

Биотрансформациясы

Зидовудин бірінші кезекте белсенді емес глюкурондалған метаболитпен бауырда конъюгациялану арқылы шығарылады. 5'-глюкуронид зидовудиннің плазмадағы да, несептегі де негізгі метаболиті болып табылады, оның үлесіне енгізілген дозаның 50-80% шамасы тиісті болып, бүйрекпен шығарылады. 3'-амино-3'-дезокситимидин (АМТ) вена ішіне енгізуден кейінгі зидовудин метаболиті ретінде анықталды.

Шығарылуы

Зидовудиннің бүйректік клиренсі креатинин клиренсінен әлдеқайда асып кетеді, бұл оның көбінесе өзекшелік секреция арқылы шығарылуын көрсетеді.

Балалардағы фармакокинетикасы

Сіңуі

Жасы 5-6 айдан үлкен балаларда фармакокинетикалық көрсеткіштері ересектердегі осындаймен ұқсас.

Зидовудин ішектен жақсы сіңеді, биожетімділігі 60-74% құрайды, орташа мәні 65%.

Зидовудиннің дене беткейіне 120 мг /м² және 180 мг/ м² дозадағы ерітіндісін ішке қабылдаудан кейін C_{ss max} деңгейі, тиісінше, 1.19 мкг/ мл (4.45 мкМ) және 2.06 мкг/мл (7.7 мкМ) құрайды.

Балаларға дозаларды тәулігіне 4 рет 180 мг/м² деңгейінде енгізу (24 сағаттық АUC 40,0 сағ.*мкМ немесе 10,7 сағ.*мкг/мл), ересектерге дозаларды тәулігіне 6 рет 200 мг деңгейінде енгізу кезіндегі сияқты (40,7 сағ.*мкМ немесе 10,9 сағ.*мкг/мл), жүйелік әсерін көрсетті.

Таралуы

Вена ішіне енгізу кезінде плазмадан орташа соңғы жартылай шығарылу кезеңі 1,5 сағат, ал жалпы клиренс 30,9 мл/мин/кг құрады.

Балаларда зидовудиннің жұлын-ми сұйықтығы/плазмадағы концентрация деңгейлерінің орташа арақатынасы дозаны пероральді енгізуден кейін (пероральді емдеу кезінде) 0,5-4 сағаттан соң 0,52-ден 0,85 дейін өзгеріп отырады, ал венаішілік инфузиядан (венаішілік емдеу кезінде) кейін 0,87 құрайды. Үздіксіз венаішілік инфузия кезінде жұлын-ми сұйықтығы/плазмадағы концентрациясының орташа тепе-тең коэффициенті 0,24 құрады.

Метаболизмі

Негізгі метаболиті – 5'-глюкуронид. Дозаны вена ішіне енгізуден кейін дозаның 29%-ы өзгеріссіз күйде, ал 45%-ы глюкуронид түрінде несептен табылды.

Шығарылуы

Зидовудиннің бүйректік клиренсі креатинин клиренсінен әлдеқайда асып кетеді, бұл оның көбінесе өзекшелік секреция арқылы шығарылуын көрсетеді. Жасы 14 күнге толмаған жаңа туған нәрестелерде зидовудин глюкурондануының төмендеуі байқалып, оның биожетімділігінің артуына, клиренсінің төмендеуіне және жартылай шығарылу

кезеңінің ұзаруына ұласады. Жасы 14 күннен үлкен нәрестелерде зидовудин фармакокинетикасы ересектердегісіне ұқсас.

Жүктілік

Зидовудиннің фармакокинетикалық қасиеттері жүктіліктің 3-ші триместрінде жүрген 8 әйел қатысқан зерттеуде зерттелді. Жүктіліктің даму барысына қарай, дәрілік препараттың жиналуы туралы деректер жоқ. Зидовудиннің фармакокинетикалық қасиеттері жүкті емес әйелдердегісімен ұқсас болды. Плацента арқылы дәрілік заттың баяу өтетіні сияқты, туу кезіндегі балалардың қан плазмасында зидовудин концентрациясының деңгейі босану кезіндегі аналар плазмасындағы концентрация деңгейлеріне тең болды.

Пациенттердің ерекше топтарындағы фармакокинетикасы

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде фармакокинетикалық зерттеуі бойынша зерттеулер жүргізілмеген.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде қан плазмасында зидовудиннің ең жоғары концентрациясы, оның бүйрек функциясының бұзылуы болмаған пациенттердегі концентрациясымен салыстырғанда, 50% жоғарылаған. Гемодиализ және перитонеальді диализ зидовудин элиминациясына ықпал етпейді, сонымен қатар, глюкуронид шығарылуы күшейеді.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттердегі фармакокинетикалық деректері шектеулі.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Мутагенділік:

Эймс тестісінде ешқандай мутагенділік дәлелдері байқалмады. Алайда, зидовудин тышқандар лимфомасының жасушаларына жасалған талдауда әлсіз мутагенді әсерге ие болды және *in vitro* жасушалар трансформациясының талдауында оң нәтижелі болды. Кластогенді әсерлері адам лимфоциттеріне жүргізілген *in vitro* зерттеуінде және егеуқұйрықтар мен тышқандарда *in vivo* пероральді қайталамалы дозалар кезіндегі микроядролар зерттеулерінде байқалды. Егеуқұйрықтарға жүргізілген цитогенетикалық *in vivo* зерттеуінде хромосомалық зақымданулар анықталмады. Он бір ЖИТС-мы бар пациенттерде жүргізілген шеткері қан лимфоциттерінің зерттеуі Ретровир қабылдағандарда, оны алмағандарға қарағанда, хромосомалардың өте жоғары үзілу жиілігін көрсетті. Пилоттық зерттеу зидовудинді АИТВ-1 инфекциясын емдеу ретінде немесе вирустың анадан сәбиге берілуін болдырмау үшін қабылдайтын жүкті әйелдерді қоса, ересектер лейкоциттерінің ядролық ДНҚ-сына зидовудиннің қосылатынын көріністеді. Зидовудин қабылдаған аналардан туған сәбилердің кіндік қаны лейкоциттерінің ДНҚ-сына да зидовудин қосылды. Маймылдарда жүргізілген плацента арқылы гендік уыттылық зерттеуінде тек зидовудиннің адам әсеріне баламалы әсер етуі зидовудин және ламивудин біріктірілімімен салыстырылды. Зерттеу жатыр ішінде біріктірілім әсеріне ұшыраған шаранада нуклеозидті аналогтың шарананың көптеген мүшелерінде ДНҚ-ға өте жоғары деңгейде қосылуының сақталғанын көрсетті, ал тек зидовудин әсеріне ұшыраған шараналарға қарағанда дене көлемінің көп кішіреюінің дәлелдері табылмады. Осы нәтижелердің клиникалық мәні белгісіз.

Канцерогенділік

Тышқандар мен егеуқұйрықтарда жүргізілген зидовудиннің оральді канцерогенділік зерттеулерінде кеш пайда болған қынап эпителийінің ісіктері байқалды. Келесі жүргізілетін қынапшілік канцерогенділік зерттеуі несепте метаболизденбеген зидовудин жоғары концентрацияларының кеміргіштердегі қынаптық эпителийдің ұзақ уақыт жергілікті әсер ету нәтижесінде қынап ісіктері болды деген болжамды растады.

Бір де бір жыныста да, бірде бір түрде де дәрілер қабылдаумен байланысты ешқандай басқа ісіктер байқалмады.

Бұдан бөлек, тышқандарда плацента аралық канцерогенділіктің екі зерттеуі жүргізілді. АҚШ Ұлттық обыр институты жүргізген бір зерттеуде буаз тышқандарға зидовудин буаздықтың 12-ші күнінен 18 күніне дейін барынша жағымды дозаларда енгізілді. Ең жоғары дозаның әсеріне ұшыраған төлдерде (дене салмағына 420 мг/кг) туудан кейін бір жылдан соң өкпе, бауыр және аналық жыныс жолдарының ісіктері жағдайларының көбеюі байқалды.

Екінші зерттеуде тышқандарға зидовудин 24 ай ішінде 40 мг/кг дейінгі дозаларда енгізілді, осы орайда әсері гестацияның 10-шы күні пренатальді басталды. Емдеумен байланысты нәтижелер, оральді канцерогенділіктің стандартты зерттеуіндегі сияқты, ұқсас жиілігімен және басталу уақытымен байқалған қынаптың кеш білінетін эпителий ісіктерімен шектелді. Осылайша, екінші зерттеу зидовудиннің плацента арқылы канцероген сияқты әрекет ету дәлелдерін ұсынбады.

Бірінші зерттеуден плацента арқылы канцерогенділік деректері болжамды қауіп түрінде болады, ал зидовудин жүктілік кезінде пайдаланылғанда АИТВ инфекциясын жұқтырмаған сәбиге аналық трансфекция қаупінің төмендеуі жақсы дәлелденді деген қорытынды жасалды.

Тұқым өрбіту қабілетіне уыттылық:

Негізгі органогенез кезеңінің ішінде зидовудинді, тиісінше, 450 және 500 мг/кг/күнге дейінгі дозаларда пероральді алған буаз егеуқұйрықтар мен үй қояндарына жүргізілген зерттеулерде ешқандай тератогенділік дәлелдері анықталмады. Алайда, 150-ден 450 мг/кг/күнге дейін алған егеуқұйрықтарда және 500 мг/кг/күн алған үй қояндарында ұрық резобциясының статистикалық мәнді артуы болды.

Кейіннен хабарланған жекелеген зерттеуде өлімге соқтыратын орташа пероральді дозаға (3683 мг/кг) өте жуықтайтын 3000 мг/кг/күн дозаны алған егеуқұйрықтарда айқын аналық уыттанудың туындағаны және төлдің даму ақаулары жиілігінің көбеюі анықталды. Осы зерттеуде сыналған өте төмен дозаларында (600 мг/кг/күн немесе одан аз) тератогенділігінің ешқандай дәлелдері байқалмады.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізбесі.

Глицерин

Сусыз лимон қышқылы¹

Құлпынай хош иістендіргіші

«Ақ қант» хош иістендіргіші

Тазартылған су

Гидрогенделген глюкоза шәрбаты

Натрий бензоаты

Натрий сахарині

¹ – сусыз лимон қышқылының орнына лимон қышқылының моногидратын пайдалануға болады

6.2. Үйлесімсіздік.

Үйлесімділік зерттеулері болмаған жағдайда бұл дәрілік препаратты басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

6.3 Жарамдылық мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

200 мл препараттан сары шыныдан жасалған шыны құтыға салады.

Көлемі 1, 5 немесе 10 мл дозалайтын шприцпен, адаптермен және медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге 1 құтыдан картон қорапқа салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препарат қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтану шаралары.

Ерекше талаптар жоқ. Жойылуы қолданыстағы заңнама талаптарына сәйкес жүзеге асады.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

ViiV Healthcare UK Limited, Ұлыбритания

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Англия

Телефон нөмірі: +44(0)20 8380 6200, +44(020) 8380 6601

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«Registrarius» ЖШС

Мекенжайы: Алматы қ., Бостандық ауданы, Байзақов көшесі, 280-үй, Smart Point-2 коворкинг орталығы, 29-кеңсе.

Телефон нөмірі: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11

Дәрілік препараттың сапасына шағымдарды электронды поштаға жіберу керек:

QDNP.Complaints@gsk.com

Жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды электронды поштаға жіберу керек:

safety_kz@smart-pharma.group

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№011013

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 06.03.2008

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы расталған күн: 13.04.2018

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады:

<http://www.ndda.kz>