

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2018 жылғы “13” сәуір
№N014500 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық
Ретровир**

Саудалық атауы

Ретровир

Халықаралық патенттелмеген атауы

Зидовудин

Дәрілік түрі

Ішуге арналған ерітінді 10 мг/мл, 200 мл

Құрамы

5 мл ерітіндінің құрамында

белсенді зат – 50 мг зидовудин,

қосымша заттар: гидрогенделген глюкоза шәрбаты, глицерин, сусыз лимон қышқылы¹, натрий бензоаты, натрий сахарині, құлпынай хош иістендіргіші, «ақ қант» хош иістендіргіші, тазартылған су.

¹ – сусыз лимон қышқылы орнына лимон қышқылы моногидраты пайдаланылуы мүмкін

Сипаттамасы

Құлпынайға тән иісі бар мөлдір ақшыл-сары ерітінді.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Нуклеозидтер – кері транскриптаза тежегіштері. Зидовудин.

АТХ коды J05AF01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Ересектердегі фармакокинетикасы

Сіңуі

Зидовудин ішектен жақсы сіңеді. Биожетімділігі 60-70 % құрайды. Зидовудин ерітіндісін әрбір 4 сағат сайын 5мг/кг дозада ішке қабылдағаннан кейін орташа тепе-тең ең жоғары $C_{ss\ max}$ және $C_{ss\ min}$ концентрациясы тиісінше 7.1 және 0.4 мкМ (немесе 1.9 және 0.1 мкг/мл) құрайды.

Таралуы

Ересектерде ішу арқылы қабылдағаннан кейін 2-4 сағат өткеннен соң жұлын сұйықтығы мен қан плазмасындағы зидовудин концентрациясының орташа

арақатынасы 0,5 құрайды, ал балаларда 0,5-4 сағаттан соң бұл көрсеткіш 0,52-0,85 тең. Зидовудин плацента арқылы өтіп, амнион сұйықтығында және шарананың қанынан табылады. Зидовудин сондай-ақ спермадан және емшек сүтінен табылды. Препараттың қан плазмасындағы ақуыздармен байланысуы 34 – 38 % құрайды, соған сәйкес, басқа препараттармен орын басу механизмі бойынша бәсекелес байланысуы болжанбайды.

Метаболизмі

5'-глюкуронид зидовудиннің негізгі метаболиті болып табылады, ол плазмадан да, несептен де табылады және оның мөлшері бүйрек арқылы шығарылатын препарат дозасының шамамен 50-80 %-ын құрайды.

Шығарылуы

Орташа жартылай шығарылу кезеңі, орташа жалпы клиренс және таралу көлемі тиісінше 1.1 сағатты, 27.1 мл/мин/кг және 1.6 л/кг құрайды.

Зидовудиннің бүйректік клиренсі креатинин клиренсінен әлдеқайда жоғары, бұл оның шығарылуы негізінен өзекшелік сөлініс көмегімен жүретіндігін көрсетеді.

Балалардағы фармакокинетикасы

Сіңуі

Жасы 5-6 айлықтан асқан балалардағы фармакокинетикалық көрсеткіштері ересектердегі осындай көрсеткіштерге ұқсас.

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

Зидовудин ертіндісін дене беткейінің әр 120 мг/ м² және 180 мг/ м² дозада ішке қабылдағаннан кейін C_{ss max} деңгейі тиісінше 1.19 мкг/ мл (4.45 мкМ) және 2.06 мкг/мл (7.7мкМ) құрайды.

Тәулігіне 4 рет 180 мг/м² деңгейіндегі дозаларды балаларға енгізу (24 сағ AUC 40,0 сағ*мкМ немесе 10,7 сағ*мкг/мл), тәулігіне 6 рет 200 мг доза деңгейінде ересектерге енгізгендегідей (40,7 сағ*мкМ немесе 10,9 сағ*мкг/мл) жүйелі әсер көрсетті.

Таралуы

Вена ішіне енгізген кезде, плазмадан орташа ақырғы жартылай шығарылу кезеңі 1,5 сағатты құрады, ал жалпы клиренсі 30,9 мл/мин/кг құрады.

Балаларда зидовудиннің жұлын сұйықтығындағы/плазмадағы концентрация деңгейлерінің орташа арақатынасы дозаны ішу арқылы енгізгеннен кейін (пероральді емдеу кезінде) 0,5-4 сағаттан соң 0,52-ден 0,85-ке дейін ауытқиды және вена ішілік инфузиядан кейін бір сағаттан соң (вена ішілік емдеу кезінде) 0,87 құрайды. Үздіксіз вена ішілік инфузия кезінде жұлын сұйықтығындағы/плазмадағы орташа тепе-тең концентрация коэффициенті 0,24 құрады.

Метаболизмі

Негізгі метаболиті 5'-глюкуронид болып табылады. Дозаны вена ішіне енгізгеннен кейін, 29 % дозасы несепте өзгермеген күйде анықталды, ал 45 % глюкуронид түрінде шығарылды.

Шығарылуы

Зидовудиннің бүйректік клиренсі креатинин клиренсінен әлдеқайда жоғары, бұл оның шығарылуы негізінен өзекшелік сөлініс көмегімен жүретіндігін көрсетеді. Жасы 14 күнге толмаған жаңа туған нәрестелерде зидовудиннің глюкуронизациялануы төмендеуі байқалып, бұдан әрі оның биожетімділігінің артуына, клиренсінің төмендеуіне және жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруына ұласады. Жасы 14 күннен асқан балаларда зидовудиннің фармакокинетикасы ересектердікіне ұқсас.

Жүктілік

Зидовудиннің фармакокинетикалық қасиеттері жүктіліктің 3-ші триместріндегі 8 әйел қатысқан зерттеуде бақыланды. Жүктіліктің дамуына қарай, дәрілік препараттың жинақталуы туралы дәлелді деректер болған жоқ. Зидовудиннің фармакокинетикалық қасиеттері жүкті емес әйелдердегімен бірдей болды. Дәрілік заттың плацента арқылы пассивті өтуі сияқты, зидовудиннің балалардың қан плазмасындағы концентрация деңгейлері босану кезінде аналардың плазмасындағы концентрация деңгейлеріне тең болды.

Егде жастағылар

Жасы 65 жастан асқан пациенттерде фармакокинетикасын зерттеу бойынша зерттеулер жүргізілмеді.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігіне шалдыққан пациенттерде зидовудиннің қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрациясы бүйрек функциясы бұзылмаған пациенттердегі концентрациясымен салыстырғанда 50 %-ға жоғарылаған. Гемодиализ және перитонеальді диализ зидовудиннің шығарылуына ықпал етпейді, дегенмен мұндайда глюкуроидтердің шығарылуы күшейеді.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде фармакокинетикалық деректер шектеулі.

Фармакодинамикасы

Ретровир – адамның иммун тапшылығы вирусын (АИТВ) қоса есептегенде, ретровирустарға қатысты белсенділігі жоғары, вирустарға қарсы препарат.

Зидовудин-монофосфаттың одан әрі зидовудин ди және трифосфатына (ТФ) дейін фосфорлануы жасушалық тимидинкиназа және спецификалы емес киназалармен тиісінше катализденеді.

Зидовудин монофосфаттың дифосфаттық, содан соң трифосфаттық туындыға дейін фосфорлануы жасушалық тимидинкиназа және спецификалы емес киназалармен тиісінше катализденеді.

Зидовудин трифосфаты (ТФ) вирустың кері транскриптазасы үшін тежегіш және субстрат ретінде әсер етеді. Вирустық ДНҚ-ның түзілуі оның тізбегіне зидовудин-ТФ енгізу арқылы бөгеледі, бұл тізбектің үзілуіне әкеледі. АИТВ кері транскриптазасы үшін зидовудин-ТФ бәсекелесуі адамның жасушалық ДНҚ α -полимеразасымен салыстырғанда шамамен 100 есе күшті. Ретровир басқа вирустарға қарсы препараттарға қатысты (ламивудин, диданозин, интерферон-альфа, абакавир) антагонизмге ие емес.

Қолданылуы

- балалар мен ересектерде АИТВ-инфекцияны емдеу үшін біріктірілген антиретровирустық ем құрамында

- АИТВ-ның АИТВ-позитивті жүкті әйелден шаранаға трансплацентарлы берілу жиілігін азайту үшін

Қолдану тәсілі және дозалары

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

Ересектер және салмағы 30 кг-ден жоғары жасөспірімдер

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

Салмағы 9 кг-ден 30 кг дейін болатын балалар

Басқа антиретровирусты препараттармен біріктірілімде ұсынылатын препарат дозасы 9 мг/кг-дан тәулігіне екі ретті құрайды. Ең жоғары доза тәулігіне екі рет 300 мг аспауы тиіс.

Салмағы 4 кг-ден 9 кг дейін болатын балалар

Басқа антиретровирусты препараттармен біріктірілімде ұсынылатын препарат дозасы 12 мг/кг-ден тәулігіне екі ретті құрайды.

Дене салмағы 4 кг-ден аз балаларға ұсыныстар жоқ.

АИТВ инфекциясының анадан шарапаға берілуінің профилактикасы

Профилактиканың 2 сызбасы тиімді.

1. Жүкті әйелдерге Ретровир препаратын жүктіліктің 14 аптасынан бастап босану басталғанға дейін тәулігіне 500 мг дозада (100 мг-ден тәулігіне 5 рет) ішуге тағайындау ұсынылады. Босану кезінде Ретровир препаратын вена ішіне 1 сағат бойына дене салмағының әр кг-на 2 мг дозада тағайындайды, содан соң кіндікке қысқыш салған кезге дейін 1мг/кг/сағат дозасында вена ішілік инфузияны жалғастыру керек. Жаңа туған балаларға туғаннан кейін алғашқы 12 сағаттан 6 аптаға дейін әрбір 6 сағатта Ретровир ерітінді түрінде 2 мг/кг есебімен ішке қабылдауға тағайындалады.

Ерітіндінің аз көлемдерін енгізу қажеттігін ескеріп, жаңа туған нәрестелерге енгізуге арналған дозаларды есептегенде сақ болу керек. Дозаны дәл анықтау үшін дозалағыш шприцтің қолайлы өлшемін пайдалану керек. Егер жаңа туған балалар Ретровир препаратын ішке қабылдай алмаса, онда оларға Ретровирді әрбір 6 сағатта дене салмағына 1.5 мг/кг дозада вена ішіне 30 минуттық инфузия түрінде тағайындау керек.

2. Жүктіліктің 36 аптасынан бастап босану басталғанға дейін Ретровир препаратының дозасын 300 мг-ден тәулігіне 2 рет беріп, содан соң босану аяқталғанға дейін әрбір 3 сағат сайын 300 мг-ден қолдану ұсынылады.

Қолдану жөніндегі нұсқаулық

Дәлірек дозалау үшін қаптамаға салынған дозалағыш- шприцті пайдаланыңыз.

1. Құтыны ашып қалпақты ары қойыңыз.
2. Құтыны қатты ұстап, пластикалық адаптерді құтының мойнына орнатыңыз.
3. Дозалайтын шприцті адаптерге тығыз орнатыңыз.
4. Құтыны аударыңыз.
5. Шприцтің поршенінен тартып, сізге тағайындалған дозаның бірінші бөлігін алыңыз.
6. Құтыны төңкеріп, шприцті адаптерден шығарыңыз.
7. Шприц поршенін оның негізіне қарай баяу қозғай отырып, шприцтен тікелей ауыз қуысындағы беттің ішкі беткейіне бағыттап препараттың барлығын енгізіңіз. Бұл манипуляция Сіздің жұтынғанда қиналыс туындатпай ерітіндіні жұтуыңызға мүмкіндік береді. Поршеньді өте қатты баспаңыз және препаратты жұтқыншақтың артқы қабырғасына қарай өте тез енгізбеңіз, бұл жөтел рефлексі туындауына алып келуі мүмкін.
8. 3-7 адымдарды барлық ұсынылған дозаны қабылдағанша қайталаңыз.
9. Шприцті құты ішінде қалдырмаңыз. Адаптер мен шприцті құтының ішінен шығарыңыз және оларды таза сумен мұқият шайыңыз. Қайтадан қолданғанша, адаптер мен шприцті әбден кептіріңіз.
10. Құтыны қақпақпен жақсы жабыңыз.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігінде (креатинин клиренсі <10 мл/мин) тәулігіне ұсынылатын препарат дозасы 300-400 мг құрайды. Шеткері қан тарапынан болатын

реакцияларға және клиникалық әсерлеріне қарай дозаға бұдан әрі де түзету енгізілуі талап етілуі мүмкін. Гемодиализ және перитонеальді диализ зидовудиннің элиминациясына әсер етпейді, сонымен бірге глюкуроидтің шығарылуы күшейеді. Бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысындағы, гемодиализде немесе перитонеальді диализдегі пациенттер үшін Ретровир препаратының ұсынылатын дозасы – әрбір 6-8 сағат сайын 100 мг құрайды.

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауыр циррозы бар пациенттерден алынған деректер глюкуроидизация төмендеуі салдарынан зидовудиннің жинақталуы мүмкіндігін болжайды, бұл препарат дозасын түзетуді талап етуі мүмкін, бірақ деректердің шектеулі болуына байланысты пациенттердің аталған санаты үшін нақты ұсыныстар жоқ. Егер плазмада зидовудиннің деңгейіне бақылау жасау мүмкін болмаса, онда дәрігер қан түзу ағзалары тарапынан (анемия, лейкопения, нейтропения) жағымсыз реакциялардың дамуы сияқты препараттың жақпаушылығының клиникалық белгілеріне ерекше көңіл бөлгені жөн және қажет болса дозаға түзету енгізу және/немесе әрбір нақты жағдайда дозаларды енгізу аралығын ұзартуы керек.

Қан түзу ағзалары тарапынан жағымсыз реакциялар.

Ретровир препаратының дозасын өзгерту немесе оны қабылдауды тоқтату гемоглобин мөлшері азайған (7.5-9.0 г/дл-ге (4.65-5.59 ммоль/л дейін) немесе нейтрофилдердің саны клиникалық елеулі деңгейге дейін ($0.75-1.0 \times 10^9$ /л-ге дейін) төмендейтін пациенттерде қажет етілуі мүмкін. Анемияның немесе нейтропенияның басқа ықтимал себептері жоқ екені нақтылануы тиіс. Баламалы емдеу әдістері болмаған кезде Ретровир препаратының дозасын азайту немесе емді тоқтата тұруды қарастыру керек.

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде зидовудиннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ. Алайда жасқа байланысты бүйрек функциясының төмендеуін, шеткері қан көрсеткіштерінде болуы мүмкін өзгерістерді есепке ала отырып, мұндай пациенттерге Ретровир препаратын тағайындаған кезде аса сақтық танытып және препаратпен емдеуді бастарда және емдеу кезінде тиісті бақылау жасалуы керек.

Жағымсыз әсерлері

Жағымсыз әсерлерінің 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 ауруы
- жүрек айнуы

Жиі

- анемия (гемотрансфузияны қажет етуі мүмкін), нейтропения және лейкопения; бұл жағдайлар Ретровир препаратының жоғарғы дозасын қабылдаған кезде (тәулігіне 1200-1500 мг) және ауыр дәрежедегі АИТВ инфекциясы бар пациенттерде (әсіресе, емді бастағанға дейін сүйек кемігінің қоры азайған пациенттерде), көбіне CD₄ жасушаларының саны $100/\text{мм}^3$ кем болғанда; мұндай жағдайда Ретровир препаратының дозасын төмендету немесе оны тоқтату талап етілуі мүмкін; нейтропенияның даму жиілігі емдеудің басында сарысудағы нейтрофилдер санының, гемоглобин мен В₁₂ дәрумені мөлшерінің азаюы байқалған пациенттерде арта түседі.

- бас айналуы, жалпы димкәстік
- құсу, іш аумағының ауыруы, диарея

- билирубин деңгейінің және бауыр ферменттерінің жоғарылауы

- миалгия

Жиі емес

- тромбоцитопения және панцитопения (сүйек кемігінің гипоплазиясымен)

- ентігу

- метеоризм

- тері бөртпесі, тері қышынуы

- миопатия

- қызба, жайылған ауыру синдромы, астения

Сирек

- қызыл өскіннің аплазиясы

- гипоксемия жоқ кездегі сүт қышқылды ацидоз

- анорексия

- ұйқысыздық, парестезиялар, ұйқышылдық, ойлау жылдамдығының төмендеуі, құрысулар

- кардиомиопатия

- ауыз қуысының шырышты қабатының пигментациясы, дәм сезудің бұзылуы, диспепсия, панкреатит

- стеатозбен айқын гепатомегалия

- тырнақтардың және терінің пигментациясы, есекжем және терлеудің күшеюі

- кіші дәреттің жиілеуі

- гинекомастия

- қалтырау, кеуде қуысының ауыруы, тұмауға ұқсас симптомдар

- жөтел

-мазасыздық, депрессия

Өте сирек

- апластикалық анемия

Бірнеше апта емдеуден кейін Ретровирге жүректің айнуы және өте кең таралған басқа да жағымсыз әсерлердің пайда болуы азаяды.

АИТВ-инфекцияның анадан шаранаға берілуінің профилактикасы үшін Ретровир препаратын қолданғанда пайда болатын жағымсыз реакциялар

Ретровир препаратымен әйелдерді емдеген кезде жеңіл және орташа анемияның дамуына бейімділік болады, оны босануға дейін бақылау керек.

Балаларда гемоглобин мөлшерінің төмендегені байқалды, алайда бұл гемотрансфузия жүргізуді қажет етпейді. Ретровир препаратымен емдеуді аяқтағаннан кейін 6 апта ішінде анемия жоғалады. Ретровир препаратын жүктілік кезінде қолданудың шаранаға және жаңа туған нәрестелерге ұзақ мерзімдік зардаптары белгісіз.

Зидовудинді қабылдаған кезде сүтқышқылды ацидоздың дамыған жағдайлары хабарланды, әдетте ол гепатомегалиямен және бауырдың майлы дистрофиясымен байланысты болған («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

Ретровирді қабылдайтын пациенттерде липоатрофияның даму белгілерін бақылау керек.

Зидовудинмен емдеуді тері астындағы май тінін жоғалтумен байланыстырады, ол беттен, аяқ-қолдан және бөкседен айқынырақ білінеді. Липоатрофияның дамуы анықталған жағдайда, Ретровирмен емдеуді тоқтату керек («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

Антиретровирустық ем жүргізгенде дене салмағы ұлғаюы және липидтер мен қандағы глюкоза деңгейлері жоғарылауы мүмкін («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

Ауыр иммунтапшылығымен АИТВ-инфекцияланған пациенттерде антиретровирустық емнің (АРЕ) басында симптомсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциялары пайда болуы мүмкін, олар елеулі клиникалық жағдайларды немесе симптомдарының күшеюін туындатуы мүмкін («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

АИТВ-аурудың кеш сатыларындағы және/немесе біріктірілген ұзақ антиретровирустық ем алып жүрген пациенттерде остеонекроз жағдайлары туралы хабарланды. Остеонекроздың пайда болу жиілігі белгісіз («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

Қатар жүретін вирустық С гепатиті бар пациенттер

Зидовудин препаратын рибавиринмен бір мезгілде тағайындағанда анемияның дамуы мүмкін, осыған байланысты мұндай пациенттерге бұл біріктірілім ұсынылмайды.

Болжамды жағымсыз әсерлері туралы хабарлау

Препараттың болжамды жағымсыз реакциялары туралы мәліметтер ұсыну дәрілік заттың пайда/қауіп арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуге мүмкіндік беретін аса маңызды сәт болып табылады. Медицина қызметкерлері медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың соңында көрсетілген байланыс деректері бойынша және ұлттық ақпарат жинау жүйесі арқылы кез келген болжамды жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсынуы керек.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- зидовудинге немесе препараттың кез келген басқа компонентіне аса жоғары сезімталдық

- нейтропения (нейтрофилдер саны 0.75×10^9 /л-ден аз)

- гемоглобин деңгейінің төмендеуі (7.5 г/дл немесе 4.65 ммоль/л-ден аз)

- дене салмағы 4 кг-ден төмен және 3 айға дейінгі балаларға

- лактация кезеңі

- фототерапиядан басқа емді қажет ететін гипербилирубинемиясы бар, немесе рұқсат етілген жоғарғы шектік мәннен бес еседен артық жоғарылаған трансаминазалар деңгейі бар жаңа туған нәрестелерге.

Сақтықпен: бауыр жеткіліксіздігі

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Рифампицин: рифампицинмен біріктірілім зидовудин үшін AUC 48 %±34 % төмендеуіне әкеледі. Рифампицинмен бір уақытта қабылдаудан аулақ болу керек, өйткені бұл Ретровир препаратының ішінара немесе толық жоғалуына әкелуі мүмкін.

Ставудин: Зидовудин ставудинмен біріккенде *in vitro* жағдайында антагонистік белсенділікке ие. Ставудин мен зидовудинді бір уақытта қолданудан аулақ болу керек.

Пробенецид: пробенецид зидовудин AUC 106 %-ға (100-ден 170 %-ға диапазонда) ұлғайтады. Екі препаратты қабылдайтын пациенттерде гематологиялық уыттылықтың дамуына қатысты мұқият бақылау керек.

Ламивудин: ламивудинмен бірге тағайындағанда зидовудин үшін C_{max} (28 %) орташа жоғарылауы байқалады, алайда, жалпы экспозициясы (AUC) бұл ретте бұзылмайды. Зидовудин ламивудин фармакокинетикасына ықпал етпейді.

Фенитоин: қандағы фенитоин концентрациясын төмендетеді (фенитоин концентрациясы жоғарылауының жекелеген жағдайлары байқалды), бұл оны Ретровир препаратымен бір уақытта тағайындағанда қандағы фенитоин деңгейін қадағалауды талап етеді.

Атоваквон: зидовудин атоваквон фармакокинетикасын бұзбайды. Алайда, бұл фармакокинетикалар атоваквон зидовудин метаболизмі жылдамдығын оның 5'-

глюкуронид метаболитіне төмендететінін көрсетті (зидовудиннің мақсатты концентрацияларына жеткенде AUC 33 %-ға жоғарылады, глюкуронидтің ең жоғарғы плазмалық концентрациясы 19 %-ға төмендеді). Зидовудинді 500 немесе 600 мг/тәул дозада қолданғанда жедел пневмоцисттік пневмонияны емдеуге арналған атоваквонмен үш апта бір уақытта емдеу зидовудиннің жоғары плазмалық концентрацияларымен байланысты жағымсыз реакциялар жиілігінің жоғарылауына әкелуі мүмкін деген ықтималдық аз. Атоваквонмен ұзақ емдеу аясында аса сақтық таныту керек.

Вальпрой қышқылын, флуконазолды немесе метадонды, зидовудинмен бір мезгілде енгізген кезде, AUC жоғарылауы және сәйкесінше оның клиренсінің төмендеуі байқалды.

Зидовудинді вальпрой қышқылымен, флуконазолмен немесе метадонмен бір мезгілде енгізген кезде, пациенттердің жай-күйін зидовудиннің потенциалды уыттылығына қатысты мұқият бақылау керек, өйткені шектеулі деректерге ғана қолжетімі әрі бұл нәтижелердің клиникалық маңыздылығы анық емес.

Рибавиринді қабылдауға байланысты анемияның өршуі АИТВ емдеуде Ретровир препаратымен АРЕ құрамында үйлестіріп емдеу аясында байқалды; өзара әрекеттесуінің нақты механизмі анықталған жоқ. Рибавиринді және Ретровир препаратын бір мезгілде тағайындау ұсынылмайды, мұндайда АРЕ ражیمی құрамындағы зидовудинді алмастыру мәселесін шешу керек. Бұл анамнезінде зидовудинмен емдеу аясында анемиясы бар пациенттерде ерекше маңызды.

Кларитромицин: кларитромицин таблеткалары зидовудиннің сіңуін төмендетеді. Бұған зидовудин мен кларитромицинді кемінде екі сағат аралықпен жеке қабылдау арқылы жол бермеуге болады.

Басқа: аспирин, кодеин, метадон, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, изопринозин сияқты дәрілік заттар глюкуронизацияны бәсекелі тежеу немесе бауырдағы микросомальді метаболизмді тікелей басу арқылы зидовудин метаболизмін бұзуы мүмкін. Бұл препараттарды Ретровир препаратымен біріктіріп қолдану мүмкіндігіне, әсіресе ұзақ емдеу кезінде сақтықпен қарау керек.

Айрықша нұсқаулар

Антиретровирустық емнің көмегімен вирусты тиімді түрде басу жыныстық жолмен жұқтыру қаупін едәуір төмендететіні дәлелденген, алайда қалдық қауіп жоққа шығарылмайды. Жұқтырудың алдын алуға қатысты сақтық шаралары ұлттық ұсынымдарға сәйкес қабылданады.

Ретровир АИТВ-инфекциядан емдеп жазбайды және Ретровир қабылдайтын немесе кез келген басқа антиретровирустық ем алып жүрген пациенттерде оппортунистік инфекцияның және басқа АИТВ-инфекция асқынуларының даму қаупі сақталады.

Қан тарапынан жағымсыз реакциялар

Анемия (әдетте Ретровир препаратын қолдана бастағаннан кейін 6 аптадан соң байқалады, бірақ кейде одан да ерте пайда болуы мүмкін); нейтропения (әдетте Ретровир препаратымен емдеуді бастағаннан кейін 4 аптадан соң дамиды, кейде одан да ерте пайда болады); лейкопения (әдетте нейтропения аясында) Ретровирді, әсіресе жоғарғы дозада (тәулігіне 1200 мг - 1500 мг), қабылдап жүрген және емді бастағанға дейін сүйек кемігінде қанның түзілуі төмендеген, АИТВ инфекциясының клиникалық көрінісі толық пациенттер арасында кездесуі мүмкін.

Қан көрсеткіштерін мұқият бақылау керек.

Ретровир препаратын қабылдау кезінде АИТВ-инфекцияның толық клиникалық көрінісі бар пациенттерде емнің алғашқы 3 айы ішінде 2 аптада кем дегенде бір рет, содан кейін ай сайын қан талдауларын қадағалап отыру қажет. Қан талдауы пациенттің жалпы жағдайына байланысты сирек, 1-3 айда бір рет жүргізіледі. Егер гемоглобиннің мөлшері 75-90 г/л-ге (4.65-5.59 ммоль/л) дейін төмендесе, нейтрофильдер саны $0.75 \times 10^9/\text{л}$ - $1.0 \times 10^9/\text{л}$ төмендейді, онда Ретровир препаратының тәуліктік дозасы қан көрсеткіштері қалпына келгенше азайтылуы тиіс, немесе Ретровир қабылдауды қан көрсеткіштері қалпына келгенше 2-4 аптаға тоқтатады. Әдетте қан көрінісі 2 аптадан кейін қалпына келеді, одан соң Ретровир төмен дозаларда қайтадан тағайындалуы мүмкін. Ретровир препаратының дозасын төмендеткенге қарамастан, айқын анемиясы болған пациенттер қан құюды қажет етеді.

Сүтқышқылды ацидоз

Нуклеозидтердің антиретровирустық аналогтарын қолданған кезде сүтқышқылды ацидоз жағдайлары тіркелген, әдетте гепатомегалиямен және бауырдың майлы дистрофиясымен байланысты болған. Сүтқышқылды ацидоз дамуының ерте білінетін симптомдары (симптоматикалық гиперлактатемия) асқорыту жүйесімен байланысты симптомдар (жүрек айну, құсу және іштің ауыруы), жалпы әлсіздік, тәбеттің жоғалуы, салмақтың азаюы, респираторлық симптомдар (жиі және/немесе терең тыныс алу) немесе неврологиялық симптомдар (оның ішінде тахипноэ) болуы мүмкін.

Сүтқышқылды ацидоздың өлім қаупі жоғары және панкреатитпен, бауыр жеткіліксіздігімен немесе бүйрек жеткіліксіздігімен байланысты болуы мүмкін.

Сүтқышқылды ацидоз әдетте бірнеше емдегеннен кейін пайда болады.

Нуклеозидтердің аналогтарымен емдеу симптоматикалық гиперлактатемия және метаболизмдік /сүтқышқылды ацидоз жағдайында, үдемелі гепатомегалия немесе аминотрансферазалар деңгейлерінің жылдам көтерілуі жағдайларында тоқтатылуы тиіс.

Нуклеозидтердің аналогтарын бауыр ауруларына және бауырдың майлы дистрофиясына байланысты гепатомегалиясы, гепатиті немесе басқа белгілі қауіп факторлары бар (оның ішінде кейбір дәрілік препараттар және алкоголь) пациентке (оның ішінде, толық әйелдерге) сақтықпен тағайындау керек. С гепатитінің бірлескен инфекциясы бар және альфа-интерферонмен және рибавиринмен ем қабылдап жүрген пациенттер ерекше қауіп тобына жатады.

Жоғары қауіп тобындағы пациенттер мұқият бақылауға алынуы тиіс.

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтардың құрсақішілік әсерінен кейінгі митохондрияльді дисфункция.

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар әртүрлі дәрежеде митохондриялардың функциясына әсер етуі мүмкін, оның ставудинді, диданозинді және зидовудинді қабылдағанда маңызы зор.

Құрсақішілік және/немесе постнатальді нуклеозидті аналогтар әсеріне ұшыраған АИТВ-теріс нәрестелерде митохондрияльді дисфункция туралы хабарламалар болды; бұл жағдайлар негізінен зидовудинді қамтитын емдеу сызбасына қатысты. Хабарланған негізгі жағымсыз реакциялар гематологиялық бұзылыстар (анемия, нейтропения), зат алмасуының бұзылуы (гиперлактатемия, гиперлипаземия) болды. Бұл реакциялар көбінесе транзиторлы сипатта болған. Кеш басталатын аздаған неврологиялық бұзылыстар туралы хабарланды (гипертония, конвульсиялар, әдеттен тыс мінез-құлық). Неврологиялық бұзылыстардың қайтымды немесе тұрақты сипатта екендігі қазіргі уақытта белгісіз. Белгісіз этиологиядағы ауыр

клиникалық белгілер, атап айтқанда, неврологиялық бұзылыстар болғанда нуклеозидті және нуклеотидті аналогтардың жатырышілік әсеріне ұшыраған әрбір нәрестеде аталған құбылыстардың болу мүмкіндігін қарастыру керек. Бұл нәтижелер жүкті әйелдерде АИТВ вертикальді берілуінің алдын алу үшін антиретровирустық ем қолдануға қатысты ағымдағы ұлттық ұсынымдарға әсер етпейді.

Липодистрофия

Зидовудинмен емдеуді теріасты майын жоғалтумен байланыстырады, бұл өз кезегінде митохондрияльді уыттылықпен байланысты. Липоатрофияның пайда болу жиілігі және ауырлығы жинақталу әсеріне байланысты. Беттен, аяқ-қолдардан және бөкседе біршама байқалып тұратындай май жоғалту, зидовудиннің еркін режиміне көшкен кезде қайтымды болмауы мүмкін. Зидовудинмен және құрамында зидовудин бар препараттармен (Комбивир және Тризивир®) емдеген кезде пациенттерде липоатрофия белгілерінің бар-жоғын тұрақты тексеріп тұру керек. Липоатрофия дамуына күдік болған жағдайда баламалы емді қарастыру керек.

Дене салмағы және метаболизм параметрлері

Антиретровирустық ем жүргізгенде дене салмағының және қандағы липидтер мен глюкозаның концентрациясы артуы мүмкін. Бұндай өзгерістер ішінара ауру емімен және өмір салтына байланысты болуы мүмкін. Кейбір жағдайларда липидтер үшін емнің әсері болуының дәлелі бар, сонымен бірге дене салмағы артуының қандай да бір атаулы емге байланысты нақты дәлелі жоқ. Қандағы липидтер мен глюкозаның концентрациясын бақылау үшін АИТВ емдеу бойынша нұсқауларды басшылыққа алу керек. Липидтік бұзылулар клиникалық практикаға сай түзетілуі тиіс.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауырдың циррозсыз елеусіз бұзылыстары бар пациенттерде [Чайлд-Пью шкаласы бойынша 5-6 балл] зидовудиннің клиренсі дені сау адамдарда байқалатын креатинин клиренсіне ұқсас, сондықтан зидовудиннің дозасын түзету қажет емес. Бауырдың орташа және ауыр ауруы бар пациенттер үшін [Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7-15 балл] дозалау жөнінде арнайы ұсыныс беру мүмкін емес, бұл зидовудиннің әсерінің әркелкілігіне байланысты. Сол себептен зидовудинді пациенттердің бұл тобына енгізу ұсынылмайды.

Созылмалы В немесе С гепатитінен зардап шегуші, біріктірілген антиретровирустық емнің көмегімен емделіп жүрген пациенттер бауыр тарапынан күрделі және әлеуетті фатальді жағымсыз құбылыстар дамуының жоғары қауіп тобына жатады. В немесе С гепатитін бір мезгілде вирусқа қарсы емдеген кезде де, аталған медициналық препараттар туралы тиісті ақпаратпен танысуды сұраймыз.

Мұның алдында бауыр функциясының бұзылуы, оның ішінде созылмалы белсенді гепатиті болған пациенттер, біріктірілген антиретровирустық ем жүргізу барысында бауыр функциясы көрсеткіштерінің бұзылуын жиі бақылайды және мұндай пациенттер стандартты тәжірибеге сәйкес бақылауға алынуы керек. Мұндай пациенттерде үдемелі бауыр ауруларының белгілері анықталған жағдайда, емдеуді үзу немесе тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

Иммун тапшылығы күрделі АИТВ жұқтырған пациенттерде *имунитеттің қалпына келуінің қабыну синдромы* антиретровирустық емнің (АРЕ) басталу кезінде күрделі клиникалық жағдайларды немесе симптомдардың өршуін туындатуы мүмкін симптомсыз немесе қалдықтық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциясы пайда болуы ықтимал. Ондай реакциялар, әдетте, АРЕ басталған соң алғашқы бірнеше

апта немесе ай ішінде байқалды. Осындай жағдайларға тән мысалдар цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе ошақтық микобактериялық инфекциялар және *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) тудырған пневмония болып табылады. Кез келген қабыну симптомдарын кідіріссіз бағалап, қажет болса, емдеуді бастау керек. Иммунитеттің қайта белсенділенуі аясында аутоиммундық аурулар (Грейвс ауруы, полимиозит және Гийен-Барре синдромы) байқалды, алайда алғашқы көріністерінің уақыты құбылмалы, ал ауру ем басталған соң бірнеше ай өткенде көрініс беруі мүмкін.

Дәрілік препараттарды өз бетінше бір мезгілде қабылдаған кезде сақ болу қажеттігін пациенттерге ескерту керек. Ретровир препаратын фруктоза жақпаушылығының туа бітетін сирек жағдайлары бар пациенттерге қолдану ұсынылмайды.

Остеонекроз

Шығу тегі көп факторлы болып саналса да (кортикостероидтар пайдалануды, алкоголь тұтынуды, иммунитеттің ауыр бәсеңдеуін, дене салмағының жоғары индексін қоса), әсіресе, АИТВ ауруының кеш сатыларында және/немесе ұзақ уақыт біріктірілген антиретровирустық емде жүрген пациенттерде остеонекроз жағдайлары хабарланған. Пациенттер, егер олар буындарының сырқырауы мен ауыруын, буын қимылы шектелісін және қозғалыс кезінде қиналыс сезінсе, дәрігерге қаралуы керек.

Қатар жүретін вирустық С гепатиті бар пациенттер

Зидовудин препаратын рибавиринмен және альфа-интерферонмен бір мезгілде тағайындағанда анемия дамуы мүмкін, осыған байланысты мұндай пациенттерге бұл біріктірілім ұсынылмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Фертильділік

Зидовудин егеуқұйрықтардың еркектері мен ұрғашыларында ұрпақ өрбіту функциясын нашарлатқан жоқ, оларға тәулігіне 450 мг/кг дейінгі деңгейдегі дозаларды ішу арқылы енгізген. Ретровирдің адамдарда әйелдің ұрпақ өрбіту функциясына ықпалы туралы деректер жоқ. Ретровирді еркектерге егізген кезде, сперматозоидтардың санында, құрылымында немесе қозғалғыштығында өзгерістер байқалған жоқ.

Жүктілік

Әдетте, жүкті әйелдердегі АИТВ инфекциясын емдеу үшін және соған сәйкес жаңа туған нәрестеге тікелей АИТВ берілу қаупін төмендету үшін антиретровирустық дәрілер пайдалануды шешкенде, жануарларға жүргізілген зерттеулер деректерін, сондай-ақ жүкті әйелдердегі клиникалық қолдану тәжірибесін ескеру қажет.

Атап айтқанда, жаңа туған нәрестелердің кейіннен емделуімен жүкті әйелдерде зидовудин пайдалану анадан сәбиге АИТВ берілуін төмендеткен. Ламивудин мен зидовудин қабылдайтын жүкті әйелдерге қатысты деректердің басым көпшілігінде құрсақішілік ақаулардың даму қаупі көрсетілмеген (әр препарат бойынша бірінші триместрден бастап қолданудың 3000-нан аса нәтижесі, олардың ішінде 3000-нан артық нәтижесі ламивудин қабылдауды да, зидовудин қабылдауды да қамтиды). Атап көрсетілген деректер негізінде адамдарда қалыптағыдай дамудан ауытқу қаупінің ықтималдығы аз.

Зидовудинге жануарларда зерттеу жүргізген кезде, зидовудиннің ұрпақ өрбіту функциясына уытты ықпалы байқалды.

Ретровир дәрілік препаратының құрамына кіретін әсер етуші заттар жасушалардың ДНҚ репликациясына тежегіш әсер көрсетуі мүмкін. Жануарларға зерттеу жүргізген кезде зидовудиннің жатыршілік канцерогендік ықпалының бір жағдайы анықталды.

Мұндай көрсеткіштердің клиникалық маңыздылығы анықталмаған. Адамдарда зидовудиннің плаценталық бөгет арқылы өтуі байқалды.

Митохондриальді дисфункция

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар әртүрлі зақымдану дәрежесіндегі митохондрия бұзылуларын туындату қабілетін *in vitro* және *in vivo* көріністеді. Нуклеозидті аналогтардың құрсақішілік және/немесе босанудан кейінгі кезеңдегі әсеріне ұшыраған АИТВ-теріс сәбилердегі митохондрия дисфункциясы туралы хабарламалар болды.

Лактация

200 мг зидовудиннің бір реттік дозасын АИТВ жұқтырған әйелдерге енгізгеннен кейін, зидовудиннің орташа концентрациясы ана сүтінде және сарысуда бірдей болды.

АИТВ жұқтырған аналарға, АИТВ-инфекцияның берілуіне жол бермеу үшін, ешбір жағдайда жаңа туған сәбилерді емшекпен қоректендіру ұсынылмайды.

АИТВ-инфекцияның анадан шарапаға берілуінің профилактикасы

Ретровир препаратын жүктіліктің 14 аптасынан кейін қолданып, кейін оны жаңа туған нәрестелерге тағайындау АИТВ анадан шарапаға берілу жиілігін төмендетеді. Шарапа сарысуында сүт қышқылы деңгейінің елеусіз және өткінші жоғарылауы анықталды, бұл митохондриальді дисфункциядан туындауы мүмкін. Бұл фактінің клиникалық мәні белгісіз. Сондай-ақ аналары Ретровир препаратын қабылдаған балаларда өте сирек жағдайларда дамудағы кідіру, құрысулардың дамуы және басқа неврологиялық бұзылыстар пайда болғаны туралы деректер бар, алайда, препаратты қабылдау мен бұл аталған патологиялар арасындағы тікелей өзара байланыс анықталған жоқ. Алынған мәліметтер Ретровир препаратын АИТВ-инфекцияның вертикальді берілуінің алдын алу үшін қолдану ұсыныстарына ықпал етпейді. Оны құрсақішілік немесе неонатальді кезеңдерде қабылдаған балалардағы Ретровир препаратын қолданудың кейіннен болатын салдарлары белгісіз. Канцерогендік ықпалының мүмкіндігін толық жоққа шығаруға болмайды, бұл туралы жүкті әйелдерге міндетті түрде ақпарат беру керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Ретровир препаратының автомобильді және басқа да механизмдерді басқару қабілетіне ықпалы зерттелген жоқ. Алайда осы қабілеттерге жағымсыз ықпалын тигізу ықтималдығы аз. Сонда да, автомобилді және басқа да механизмдерді басқару жөнінде мәселені шешкен кезде, Ретровир препаратын қабылдаған кездегі пациенттің жағдайын және жағымсыз әсерлердің (бас айналу, ұйқышылдық, есеңгіреу, құрысулар) пайда болуы мүмкін екенін ескерген жөн.

Артық дозалануы

Симптомдары: Ретровир препаратымен артық дозалануда белгіленген қажу, бас ауыруы, құсу және қан көрсеткіштері тарапынан сирек өзгерістер сияқты жағымсыз реакциялардан басқа спецификалы симптомдары немесе белгілері анықталмады.

Емдік концентрациялармен салыстырғанда зидовудиннің плазмадағы деңгейі **16** есе артқан жағдайлар тіркелген, бұл қандай да бір клиникалық, биохимиялық немесе гематологиялық салдарлармен қатарлас жүрмеген.

Емі: пациентте уыттану белгілерінің дамуына бақылау жасау және симптоматикалық демеуші ем. Зидовудинді ағзадан шығару үшін гемодиализ бен перитональді диализдің тиімділігі жоғары емес, бірақ оның метаболиті глюкуроидтің шығарылуын күшейтеді.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Ішуге арналған 10 мг/мл, 200 мл ерітінді.

200 мл препараттан сары шыныдан жасалған шыны құтыларға салынады.

1, 5 немесе 10 мл көлемдегі дозалағыш шприцпен бірге 1 құтыдан, адаптермен және медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

Сақтау шарттары

30 °С -ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

(7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada, L5N 6L4)

Қаптаушы

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

(7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada, L5N 6L4)

Тіркеу куәлігінің иесі

ViiV Healthcare ULC, Канада

(8455 Route Transcanadienne, Montreal, Quebec, Canada, H4S 1Z1)

Тауарлық белгілерді иемдену құқығы ViiV Healthcare компаниясы тобына тиесілі

Қазақстан Республикасы аумағында: тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын; дәрілік заттың қауіпсіздігін тіркеуден кейінгі қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық поштасы)

«ГСК Қазақстан» ЖШС

050059, Алматы қ-сы, Фурманов к-сі, 273

Телефон номері: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс номері: + 7 727 258 28 90

Электрондық поштасы: kaz.med@gsk.com

*Медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулықты
www.dari.kz сайтынан да қараңыз*