

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»

от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

№ \_\_\_\_\_

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ретровир, раствор для приема внутрь 10 мг/мл, 200 мл

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1 Общее описание

Зидовудин

#### 2.2 Качественный и количественный состав

5 мл раствора содержит:

*активное вещество*- зидовудин 50 мг

*вспомогательные вещества*: сироп глюкозы гидрогенизированный 3.2 г, натрия бензоат 10.0 мг, натрия сахарин 10.0 мг, глицерин 500.0 мг.

Полный список вспомогательных веществ можно увидеть в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

Прозрачный бледно-желтый раствор с характерным клубничным запахом.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

- лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у детей и взрослых
- снижение частоты трансплацентарной передачи ВИЧ от ВИЧ-позитивных беременных женщин к плоду

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

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

Взрослые и подростки весом более 30 кг

Рекомендуемая доза препарата составляет 250-300 мг дважды в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Дети весом от 9 кг до 30 кг

Рекомендуемая доза препарата составляет 0,9 мл/кг (9 мг/кг) дважды в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами (например, ребенку весом 15 кг потребуется 13,5 мл перорального раствора два раза в день). Максимальная доза не должна превышать 300 мг (30 мл.) дважды в сутки.

Дети весом от 4 кг до 9 кг

Рекомендуемая доза препарата Ретровир составляет 1,2 мл/кг (12 мг/кг) дважды в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами (например, новорожденному с массой тела 5 кг потребуется доза раствора для перорального приема 6 мл два раза в день).

Доступных данных недостаточно, чтобы предложить конкретные рекомендации по дозировке для детей с массой тела менее 4 кг (см. ниже - передача инфекции от матери к плоду раздел 5.2).

*Дозировка для предотвращения передачи инфекции от матери к плоду:*

Беременным женщинам, начиная с 14 недель беременности, рекомендуется назначать препарат Ретровир внутрь до начала родов в дозе 500 мг/сутки (по 100 мг 5 раз в сутки). Во время родов препарат Ретровир назначается внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 1 часа, затем необходимо продолжить внутривенную инфузию в дозе 1 мг/кг/час до момента наложения зажима на пуповину.

Новорожденным назначается Ретровир (0.2 мл/кг) 2 мг/кг внутрь в виде раствора в первые 12 часов после рождения вплоть до 6 недельного возраста из расчета 2 мг/кг каждые 6 часов.

Учитывая необходимость введения малых объемов раствора, следует соблюдать осторожность при расчете доз, предназначенных для введения новорожденным. Необходимо использовать шприц подходящего размера с градуировкой 0,1 мл для точного определения дозы.

*Примеры рекомендаций по дозировке неонатального перорального раствора Ретровир для профилактики передачи ВИЧ от матери к плоду у новорожденных.*

<b>Масса тела новорожденного в килограммах (кг)</b>	<b>Общий объем дозы в миллилитрах (мл)</b>	<b>Как часто в следует принимать каждую дозу (в течение 24 часов)</b>	<b>Доза зидовудина в миллиграммах (мг)</b>	<b>Общая суточная доза зидовудина в миллиграммах (мг)</b>
	0.2 мл/кг		<b>2 мг / кг / доза</b>	
2.0 кг	<b>0.4 мл</b>	<b>4 раза</b>	4 мг	16 мг
5.0 кг	<b>1.0 мл</b>	<b>4 раза</b>	10 мг	40 мг

Если новорожденные не могут получать препарат Ретровир внутрь, им необходимо назначать Ретровир в виде 30-минутных внутривенных инфузий в дозе 1.5 мг/кг массы тела каждые 6 часов.

В случае планового кесарева сечения препарат Ретровир следует начинать за 4 часа до операции. В случае ложных родов препарат Ретровир следует прекратить и возобновить пероральное дозирование.

*Нежелательные реакции со стороны органов кроветворения:*

следует рассмотреть возможность замены зидовудина у пациентов, у которых уровень гемоглобина или количество нейтрофилов падает до клинически значимого уровня. Следует исключить другие потенциальные причины анемии или нейтропении. При отсутствии альтернативных методов лечения следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении приема препаратом Ретровир (см. разделы 4.3 и 4.4).

### **Особые группы пациентов**

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Рекомендуемая доза для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс

креатинина <10 мл/мин) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, составляет 100 мг каждые 6-8 часов (300-400 мг в день). Гематологические параметры и клинический ответ могут повлиять на необходимость последующей коррекции дозы (см. раздел 5.2).

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Данные, полученные у пациентов с циррозом печени, предполагают возможную кумуляцию зидовудина вследствие снижения глюкуронизации, что может потребовать коррекции дозы препарата, но в связи с ограниченными данными отсутствуют конкретные рекомендации для данной категории пациентов. Если контроль уровня зидовудина в плазме невозможен, то врачу следует обращать особое внимание на клинические признаки непереносимости препарата, такие как развитие нежелательных реакций со стороны органов кроветворения (анемия, лейкопения, нейтропения) и при необходимости провести коррекции дозы и/или увеличить интервал между введением доз в каждом конкретном случае (см. раздел 4.4).

#### **Способ применения**

Препарат Ретровир предназначен для перорального применения.

### **4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к зидовудину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- нейтропения (число нейтрофилов менее  $0.75 \times 10^9/\text{л}$ )
- снижение содержания гемоглобина (менее 7.5 г/дл или 4.65 ммоль/л)
- новорожденные с гипербилирубинемией, требующие лечения, кроме фототерапии, или с уровнем трансаминазы, который в более чем в пять раз превышает верхнее предельно допустимое значение.

### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

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

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

Следует избегать одновременного приема рифампицина или ставудина с зидовудином (см. раздел 4.5).

#### *Гематологические нежелательные реакции*

Анемия (обычно наблюдается через 6 недель от начала применения препарата Ретровир, но иногда может развиваться раньше); нейтропения (обычно развивается через 4 недели от начала лечения препаратом Ретровир, но иногда возникает раньше); лейкопения (обычно на фоне нейтропении) может встречаться у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ инфекции, получающих Ретровир, особенно в высоких дозах (1200 мг - 1500 мг/сутки), и имеющих сниженное костномозговое кроветворение до начала лечения (см.раздел 4.8).

Следует тщательно контролировать гематологические показатели.

Во время приема препарата Ретровир у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции необходимо контролировать анализы крови не реже одного раза в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем ежемесячно. Анализы крови выполняются реже в зависимости от общего состояния пациента один раз в 1-3 месяца. Если содержание гемоглобина уменьшается до 75-90 г/л (4.65-5.59 ммоль/л) или количество нейтрофилов снижается до  $0.75 \times 10^9/\text{л}$  -  $1.0 \times 10^9/\text{л}$ , суточная доза препарата

Ретровир должна быть уменьшена до восстановления показателей крови, или Ретровир отменяется на 2-4 недели до восстановления показателей крови. Обычно картина крови нормализуется через 2 недели, после чего препарат Ретровир в сниженной дозировке может быть назначен повторно. Пациенты с выраженной анемией, несмотря на снижение дозы препарата Ретровир, нуждаются в переливании крови (см раздел 4.3).

#### *Лактоацидоз*

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

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

Молочнокислый ацидоз обычно возникает после нескольких месяцев лечения.

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

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

Пациенты группы повышенного риска должны находиться под тщательным наблюдением.

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

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

#### *Липодистрофия*

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

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

#### *Масса тела и параметры метаболизма*

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

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

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

У пациентов с предшествующим нарушением функции печени, в том числе хроническим активным гепатитом, чаще наблюдают нарушение показателей функции печени в процессе проведения комбинированной антиретровирусной терапии и такие пациенты подлежат наблюдению в соответствии со стандартной практикой. В случае обнаружения признаков прогрессирующего заболевания печени у таких пациентов, следует рассмотреть возможность прекращения или отмены лечения (см. раздел 4.2).

#### *Синдром иммунной реактивации*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может вызвать серьезные клинические состояния либо усугубление симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРТ. Типичными примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, аутоиммунный гепатит,) наблюдались на фоне реактивации иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло проявиться через много месяцев после начала терапии.

Следует предупредить пациентов о необходимости соблюдать осторожность при одновременном самостоятельном приеме лекарственных препаратов.

#### *Остеонекроз*

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

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

Возможно развитие анемии при одновременном назначении препарата зидовудина с рибавирином, в связи с чем таким пациентам данная комбинация не рекомендуется (см. раздел 4.5).

#### *Вспомогательные вещества:*

Сироп глюкозы гидрогенизированный (мальтит жидкий): Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы не следует принимать Ретровир.

Бензоат натрия: усиление билирубинемии после его вытеснения из альбумина может усилить желтуху новорожденных, которая может перерасти в ядерную желтуху (отложения неконъюгированного билирубина в ткани мозга).

Натрий: это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на единицу дозы, то есть практически не содержит натрия.

Пропиленгликоль: совместное применение с любым субстратом алкогольдегидрогеназы, таким как этанол, может вызвать серьезные нежелательные эффекты у новорожденных.

## **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

### *Рифампицин*

Комбинация с рифампицином приводит к снижению AUC для зидовудина на 48 %±34 %. Следует избегать одновременного приема с рифампицином, так как это может привести к частичной или полной потере эффективности препарата Ретровир.

### *Ставудин*

Зидовудин в комбинации со ставудином обладает антагонистической активностью в условиях *in vitro*. Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудином следует избегать (см. раздел 4.4).

### *Пробенецид*

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

### *Ламивудин*

Наблюдается умеренное повышение C<sub>max</sub> (28%) для зидовудина при назначении вместе с ламивудином, однако, общая экспозиция (AUC) при этом не нарушается. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

### *Фенитоин*

Зидовудин снижает концентрацию фенитоина в крови (наблюдался единичный случай повышения концентрации фенитоина), что требует наблюдения за уровнем фенитоина в крови при одновременном его назначении с препаратом Ретровир.

### *Атоваквон*

Зидовудин не нарушает фармакокинетику атоваквона. Однако, данные фармакокинетики показывают, что атоваквон снижает скорость метаболизма зидовудина в его метаболит 5'-глюкуронид (AUC при достижении целевых концентраций зидовудина повышалась на 33%, пиковая плазменная концентрация глюкуронида снижалась на 19%). При применении зидовудина в дозе 500 или 600

мг/сут маловероятно, что трехнедельное одновременное лечение атоваквоном для лечения острой пневмоцистной пневмонии может привести к повышению частоты нежелательных реакций, связанных с повышенными плазменными концентрациями зидовудина. Следует соблюдать повышенную осторожность на фоне длительной терапии атоваквоном.

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

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

Обострение анемии в связи с приемом рибавирина наблюдалось на фоне сочетанного лечения с препаратом Ретровир в составе АРТ при лечении ВИЧ; точный механизм взаимодействия не выяснен. Одновременный прием рибавирина с зидовудином не рекомендуется из-за повышенного риска анемии (см. раздел 4.4). Следует рассмотреть возможность замены зидовудина в комбинированной схеме АРТ, если это уже установлено. Это особенно важно для пациентов с анемией, вызванной зидовудином в анамнезе.

Сопутствующее лечение, особенно неотложная терапия, потенциально нефротоксическими или миелосупрессивными препаратами (например, системным пентамидином, дапсоном, пириметамином, котримоксазолом, амфотерицином, флуцитозином, ганцикловиром, интерфероном, винкристином, винбластином и доксорубицином) также может увеличивать риск нежелательных реакций. зидовудин. Если необходима сопутствующая терапия каким-либо из этих препаратов, следует проявлять особую осторожность при мониторинге функции почек и гематологических параметров и, при необходимости, следует уменьшить дозировку одного или нескольких препаратов.

Ограниченные данные клинических испытаний не указывают на значительно повышенный риск нежелательных реакций на зидовудин с котримоксазолом, пентамидин в аэрозольной форме, пириметамин и ацикловир в дозах, используемых для профилактики.

#### *Кларитромицин*

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

## **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

### *Беременность*

Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, как следствие, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ учитывать данные, полученные при доклинические исследованиях (см. раздел 5.3), а также клинический опыт беременных женщин. В данном случае было показано, что применение зидовудина у беременных женщин с последующим лечением новорожденных, снижает скорость передачи ВИЧ от матери к плоду.

Большой объем данных о беременных женщинах (более 3000 исходов в первом триместре и более 3000 исходов во втором и третьем триместрах) указывает на отсутствие тератогенной токсичности. Ретровир можно использовать во время беременности, если это необходимо по клиническим показаниям. Риск порока развития у людей маловероятен на основании упомянутого большого количества данных.

Зидовудин был связан с результатами исследований репродуктивной токсичности на

животных (см. раздел 5.3). Активные ингредиенты препарата Ретровир могут ингибировать репликацию клеточной ДНК, а в одном исследовании на животных было показано, что зидовудин является трансплацентарным канцерогеном. Клиническая значимость этих результатов неизвестна. Было показано, что плацентарный перенос зидовудина происходит у людей.

*Митохондриальная дисфункция:* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов *in vitro* и *in vivo* вызывают разную степень повреждения митохондрий. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов (см. раздел 4.4).

#### *Фертильность*

Зидовудин не ухудшал фертильность самцов или самок у крыс, получавших пероральные дозы до 450 мг/кг в день. Нет данных о влиянии препарата Ретровир на фертильность женщин. У мужчин препарат Ретровир не влияет на состав спермы, морфологию и подвижность сперматозоидов.

#### *Лактация*

После введения однократной дозы зидовудина 200 мг ВИЧ-инфицированным женщинам средняя концентрация зидовудина в материнском молоке и сыворотке крови была аналогичной. ВИЧ-инфицированным матерям рекомендуется ни при каких обстоятельствах не кормить грудью своих младенцев, чтобы избежать передачи ВИЧ.

### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Исследований по изучению влияния препарата Ретровир на вождение автомобиля или способность работать с механизмами не проводилось. Кроме того, на основании фармакологических данных лекарственного препарата нельзя предсказать его пагубный эффект на данную активность. Тем не менее, при оценке способности пациента управлять автомобилем или работать с механизмами следует учитывать клинический статус пациента и профиль нежелательных реакций препарата Ретровир.

### **4.8 Нежелательные реакции**

Профиль нежелательных реакций одинаков для взрослых и детей. Наиболее серьезные нежелательные реакции включают анемию (которая может потребовать переливания крови), нейтропению и лейкопению. Это происходило чаще при более высоких дозах (1200-1500 мг/день) и у пациентов с прогрессирующим заболеванием ВИЧ (особенно при недостаточном резерве костного мозга до лечения), и особенно у пациентов с количеством клеток СД4 менее 100/мм<sup>3</sup>. Может потребоваться уменьшение дозировки или прекращение терапии (см. раздел 4.4).

Частота нейтропении также увеличивалась у тех пациентов, у которых количество нейтрофилов, уровень гемоглобина и уровень витамина В12 в сыворотке крови были низкими в начале терапии препаратом Ретровир.

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях у пациентов, получавших препарат Ретровир.

Профиль нежелательных эффектов схож у взрослых и детей.

Очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1,000, <1/100), редко (>1/10,000, <1/1,000), очень редко (<1/10,000).

#### *Очень часто*

- головная боль
- тошнота

#### *Часто*

- анемия, нейтропения и лейкопения;
- головокружение, общее недомогание
- рвота, боли в области живота, диарея



- повышение уровня билирубина и печеночных ферментов

- миалгия

*Нечасто*

- тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга)

- одышка

- метеоризм

- кожная сыпь, кожный зуд

- миопатии

- лихорадка, генерализованный болевой синдром, астения

*Редко*

- истинная эритроцитарная аплазия

- молочнокислый ацидоз в отсутствие гипоксемии

- анорексия

- бессонница, парестезии, сонливость, снижение скорости мышления, судороги

- кардиомиопатия

- пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия, панкреатит

- выраженная гепатомегалия со стеатозом

- пигментация ногтей и кожи, крапивница и повышенное потоотделение

- учащенное мочеиспускание

- гинекомастия

- озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобные симптомы

- кашель

- беспокойство, депрессия

- потеря остроты зрения

*Очень редко*

- апластическая анемия

После нескольких недель терапии частота возникновения тошноты и других наиболее распространенных нежелательных реакций на Ретровир уменьшается.

нежелательные реакции, возникающие при применении препарата Ретровир для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду:

В плацебо-контролируемом исследовании общие клинические нежелательные реакции и отклонения лабораторных тестов были схожими как у женщин в группах препарата Ретровир и плацебо. Однако легкая и умеренная анемия чаще наблюдалась до родов у женщин, получавших зидовудин.

В том же исследовании концентрации гемоглобина у младенцев, получавших препарат Ретровир по этому показанию, были незначительно ниже, чем у младенцев в группе плацебо, но переливания крови не требовалось. Анемия разрешилась в течение 6 недель после завершения терапии препаратом Ретровир. Другие клинические нежелательные реакции и отклонения лабораторных тестов были аналогичными в группах препарата Ретровира и плацебо.

Неизвестно, есть ли какие-либо долгосрочные последствия применения препарата Ретровир во время беременности для плода и у новорожденных. .

При приеме зидовудина сообщались случаи развития молочнокислого ацидоза иногда с летальным исходом, обычно связанного с гепатомегалией и жировой дистрофией печени (см. раздел 4.4).

Лечение зидовудином связывают с потерей подкожной жировой ткани, которая является наиболее выраженной на лице, конечностях и ягодицах. При обнаружении развития липоатрофии, лечение препаратом Ретровир следует прекратить (см. раздел 4.4).

Вес и уровни липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться во время антиретровирусной терапии (см. раздел 4.4)

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции. Сообщалось также об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); однако сообщаемое время до начала лечения более вариабельно, и эти события могут произойти через много месяцев после начала лечения (см. раздел 4.4).

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов, имеющих поздние стадии ВИЧ-заболевания и/или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота возникновения остеонекроза неизвестна (см. раздел 4.4).

### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

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

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

<http://www.ndda.kz>

## **4.9 Передозировка**

*Симптомы:* специфических симптомов или признаков при передозировке препаратом Ретровир выявлено не было, за исключением установленных нежелательных реакций:

*Лечение:* За пациентами следует внимательно наблюдать на предмет токсичности (см. раздел 4.8) и назначать необходимую поддерживающую терапию.

Гемодиализ и перитонеальный диализ, по-видимому, имеют ограниченное влияние на выведение зидовудина, но усиливают выведение метаболита глюкуронида.

Дальнейшее лечение должно осуществляться в соответствии с клиническими показаниями или рекомендациями национального токсикологического центра, если таковой имеется.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа. Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. Зидовудин.

Код АТХ J05AF01

#### *Механизм действия*

Зидовудин - это противовирусный агент, который очень активен *in vitro* против ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Зидовудин фосфорилируется как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках до производного монофосфата (MP) клеточной тимидинкиназой. Последующее фосфорилирование зидовудин-МП до дифосфата (DP), а затем трифосфатного (TP) производного катализируется клеточной тимидилаткиназой и неспецифическими киназами соответственно. Зидовудин-TP действует как ингибитор и субстрат вирусной обратной транскриптазы. Образование дополнительной провирусной ДНК блокируется включением зидовудина-МП в цепь и последующим обрывом цепи. Конкуренция

зидовудина-ТР за обратную транскриптазу ВИЧ примерно в 100 раз выше, чем за клеточную ДНК-полимеразу альфа.

#### *Клиническая вирусология*

Взаимосвязь между восприимчивостью ВИЧ к зидовудину *in vitro* и клиническим ответом на терапию все еще исследуется. Тесты на чувствительность *in vitro* не стандартизированы, поэтому результаты могут варьироваться в зависимости от методологических факторов. Сообщалось о снижении чувствительности к зидовудину *in vitro* для изолятов ВИЧ от пациентов, которые получали длительные курсы терапии препаратом Ретровир. Имеющаяся информация указывает на то, что для раннего заболевания ВИЧ частота и степень снижения чувствительности *in vitro* заметно ниже, чем для запущенного заболевания.

Снижение чувствительности с появлением устойчивых к зидовудину штаммов ограничивает клиническую эффективность монотерапии зидовудином. В клинических исследованиях данные клинических конечных точек показывают, что зидовудин, особенно в сочетании с ламивудином, а также с диданозином или залцитабином, приводит к значительному снижению риска прогрессирования заболевания и смертности. Было показано, что использование ингибитора протеазы в комбинации зидовудина и ламивудина дает дополнительную пользу в замедлении прогрессирования заболевания и улучшении выживаемости по сравнению с двойной комбинацией как таковой.

Противовирусная эффективность комбинаций антиретровирусных агентов *in vitro* изучается. Клинические исследования и исследования *in vitro* зидовудина в сочетании с ламивудином показывают, что зидовудин-резистентные изоляты вируса могут стать чувствительными к зидовудину, если они одновременно приобретают устойчивость к ламивудину. Кроме того, есть клинические доказательства того, что зидовудин в сочетании с ламивудином задерживает появление устойчивости к зидовудину у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты.

Зидовудин и другие антиретровирусные препараты (проверенные агенты: абакавир, диданозин, ламивудин и интерферон-альфа) не обнаружили антагонистических эффектов *in vitro*.

Устойчивость к аналогам тимидина (одним из которых является зидовудин) хорошо охарактеризована и обеспечивается постепенным накоплением до шести специфических мутаций обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 41, 67, 70, 210, 215 и 219. Вирусы приобретают фенотипическую устойчивость к аналогам тимидина посредством комбинации мутаций в кодонах 41 и 215 или путем накопления по крайней мере четырех из шести мутаций. Эти мутации аналога тимидина сами по себе не вызывают перекрестной резистентности высокого уровня ни к одному из других нуклеозидов, что позволяет в дальнейшем использовать любой из других одобренных ингибиторов обратной транскриптазы.

В результате возникают две модели мутаций множественной лекарственной устойчивости, первая из которых характеризуется мутациями обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 62, 75, 77, 116 и 151, а вторая включает мутацию Т69S плюс вставку из 6 пар оснований в том же положении. в фенотипической устойчивости к AZT, а также к другим одобренным нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Любой из этих двух типов мутаций устойчивости к полинуклеозидам серьезно ограничивает будущие терапевтические возможности.

В исследовании АСТГО76 в США было показано, что Ретровир эффективен в снижении скорости передачи ВИЧ-1 от матери к плоду (23% для плацебо против 8% для зидовудина) при введении (100 мг пять раз в день) ВИЧ. -положительные беременные женщины (с 14-34 недели беременности) и их новорожденные (2 мг / кг каждые 6 часов) до 6-недельного возраста. В более коротком исследовании 1998 г., Таиланд CDC, использование только пероральной терапии препаратом Ретровир (300

мг два раза в день) с 36-й недели беременности до родов также снизило частоту передачи ВИЧ от матери плоду (19% для плацебо по сравнению с 9% для зидовудина). % для зидовудина). Эти данные, а также данные опубликованного исследования, сравнивающего схемы лечения зидовудином для предотвращения передачи ВИЧ от матери к плоду, показали, что кратковременное лечение матери (с 36 недели беременности) менее эффективно, чем более длительное лечение матери (с 14-34 недели беременности) в период беременности. снижение перинатальной передачи ВИЧ.

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### *Всасывание*

Зидовудин хорошо всасывается из кишечника. Биодоступность составляет 60-70 %. По данным исследования биоэквивалентности, стационарное среднее (CV%) значения  $C_{ss\max}$  и  $C_{ss\min}$  и  $AUC_{ss}$  у 16 пациентов, получавших зидовудин в таблетках по 300 мг два раза в день, составило 8,57 (54%) мкМ (2,29 мкг / мл), 0,08 (96%) мкМ (0,02 мкг / мл) и 8,39 (40%) ч \* мкМ (2,24 ч \* мкг / мл) соответственно.

### *Распределение*

По данным исследований с внутривенным введением зидовудина, средний конечный период полувыведения из плазмы составил 1,1 часа, средний общий клиренс тела - 27,1 мл / мин / кг, а кажущийся объем распределения - 1,6 литра / кг.

У взрослых среднее соотношение концентраций зидовудина в спинномозговой жидкости и плазме крови через 2-4 часа после приема препарата составило примерно 0,5. Данные показывают, что зидовудин проникает через плаценту и обнаруживается в околоплодных водах и крови плода. Зидовудин также был обнаружен в сперме и в грудном молоке.

Связывание препарата с белками плазмы крови составляет 34-38 %, соответственно, конкурентное связывание с другими препаратами по механизму замещения не предполагается.

### *Биотрансформация*

Зидовудин в первую очередь выводится печеночной конъюгацией с неактивным глюкуронидированным метаболитом. 5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом как в плазме, так и в моче, на его долю приходится примерно 50-80% введенной дозы, выводимой с почками. 3'-амино-3'-дезокситимидин (АМТ) был идентифицирован как метаболит зидовудина после внутривенного введения.

### *Выведение*

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

### Фармакокинетика у детей

#### *Всасывание*

У детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели сходны с таковыми у взрослых.

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

После приема внутрь раствора зидовудина в дозе 120 мг /м<sup>2</sup> поверхности тела и 180 мг/м<sup>2</sup> уровень  $C_{ss\max}$  составляет 1.19 мкг/ мл (4.45 мкМ) и 2.06 мкг/мл (7.7мкМ), соответственно.

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

#### *Распределение*

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

У детей среднее соотношение уровней концентрации зидовудина в спинно-мозговой

жидкости/плазме варьирует от 0,52 до 0,85 через 0,5-4 часа после перорального введения дозы (при пероральном лечении) и составляет 0,87 через час после внутривенной инфузии (при внутривенном лечении). В течение непрерывной внутривенной инфузии средний равновесный коэффициент концентрации в спинно-мозговой жидкости/плазме составил 0,24.

#### *Метаболизм*

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

#### *Выведение*

Почечный клиренс зидовудина намного превышает клиренс креатинина, что указывает на его значительное выведение с помощью канальцевой секреции. У новорожденных в возрасте младше 14 дней жизни наблюдается снижение глюкуронизации зидовудина с последующим повышением его биодоступности, снижением клиренса и удлинением периода полувыведения. У детей старше 14 дней жизни фармакокинетика зидовудина сходна с таковой у взрослых.

#### *Беременность*

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Исследований по изучению фармакокинетики у пациентов старше 65 лет не проводилось.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью максимальная концентрация зидовудина в плазме крови повышена на 50 % по сравнению с его концентрацией у пациентов без нарушения функции почек. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на элиминацию зидовудина, в то же время выведение глюкуронида усиливается.

#### *Нарушение функции печени*

Фармакокинетические данные у пациентов с нарушением функции печени ограничены.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

#### *Мутагенность*

Никаких доказательств мутагенности в тесте Эймса не наблюдалось. Однако зидовудин обладал слабым мутагенным действием в анализе клеток лимфомы мышей и был положительным в анализе трансформации клеток *in vitro*. Кластогенные эффекты наблюдались в исследовании *in vitro* на лимфоцитах человека и в исследованиях микроядер при пероральных повторных дозах *in vivo* на крысах и мышах. Цитогенетическое исследование *in vivo* на крысах не выявило хромосомных повреждений. Исследование лимфоцитов периферической крови одиннадцати пациентов СПИДом показало более высокую частоту поломки хромосом у тех, кто получал Ретровир, чем у тех, кто этого не получал. Пилотное исследование продемонстрировало, что зидовудин включается в ядерную ДНК лейкоцитов взрослых, включая беременных женщин, принимающих зидовудин в качестве лечения инфекции ВИЧ-1 или для предотвращения передачи вируса от матери ребенку. Зидовудин также был включен в ДНК лейкоцитов пуповинной крови младенцев от матерей, получавших

зидовудин. В исследовании трансплацентарной генотоксичности, проведенном на обезьянах, сравнивали только зидовудин с комбинацией зидовудина и ламивудина при воздействии, эквивалентной воздействию человека. Исследование показало, что у плода, подвергнутого внутриутробному воздействию комбинации, поддерживался более высокий уровень включения нуклеозидного аналога-ДНК во множество органов плода, и были обнаружены доказательства большего укорочения теломер, чем у плодов, подвергшихся воздействию только зидовудина. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

#### *Канцерогенность*

В исследованиях оральной канцерогенности зидовудина на мышах и крысах наблюдались поздно появляющиеся эпителиальные опухоли влагалища. Последующее исследование интравагинальной канцерогенности подтвердило гипотезу о том, что вагинальные опухоли были результатом длительного местного воздействия на вагинальный эпителий грызунов высоких концентраций неметаболизированного зидовудина в моче. Никаких других опухолей, связанных с приемом лекарств, не наблюдалось ни у одного пола, ни у одного вида.

Кроме того, на мышах были проведены два исследования трансплацентарной канцерогенности. В одном исследовании, проведенном Национальным институтом рака США, беременным мышам вводили зидовудин в максимально переносимых дозах с 12 по 18 день беременности. Через год после родов наблюдалось увеличение случаев опухолей легких, печени и женских половых путей у потомков, подвергшихся воздействию наивысшей дозы (420 мг / кг массы тела).

Во втором исследовании мышам вводили зидовудин в дозах до 40 мг / кг в течение 24 месяцев, причем воздействие начиналось пренатально на 10-й день гестации. Результаты, связанные с лечением, были ограничены поздними эпителиальными опухолями влагалища, которые наблюдались с аналогичной частотой и временем начала, как в стандартном исследовании оральной канцерогенности. Таким образом, второе исследование не предоставило доказательств того, что зидовудин действует как трансплацентарный канцероген.

Сделан вывод, что данные о трансплацентарной канцерогенности из первого исследования представляют собой гипотетический риск, в то время как снижение риска материнской трансфекции ВИЧ неинфицированному ребенку при использовании зидовудина во время беременности было хорошо доказано.

#### *Репродуктивная токсичность:*

Исследования на беременных крысах и кроликах, получавших зидовудин перорально в дозах до 450 и 500 мг / кг / день соответственно в течение основного периода органогенеза, не выявили никаких доказательств тератогенности. Однако было статистически значимое увеличение резорбции плода у крыс, получавших от 150 до 450 мг / кг / день, и у кроликов, получавших 500 мг / кг / день.

В отдельном исследовании, о котором сообщалось впоследствии, было обнаружено, что крысы, получавшие дозу 3000 мг / кг / день, что очень близко к пероральной средней летальной дозе (3683 мг / кг), вызвали выраженную материнскую токсичность и увеличение частоты пороков развития плода. . Никаких доказательств тератогенности в этом исследовании не наблюдалось при более низких испытанных дозировках (600 мг / кг / день или меньше).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Глицерин

Кислота лимонная безводная<sup>1</sup>

Ароматизатор клубничный

Ароматизатор «белый сахар»

Вода очищенная  
Сироп глюкозы гидрогенизированный  
Натрия бензоат  
Натрия сахарин

<sup>1</sup> – вместо кислоты лимонной безводной может использоваться кислоты лимонной моногидрат

## **6.2 Несовместимость**

В отсутствие исследований совместимости этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

## **6.3 Срок годности**

2 года

Не применять по истечении срока годности

## **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте

## **6.5 Форма выпуска и упаковка**

По 200 мл препарата помещают в стеклянный флакон из желтого стекла.

По 1 флакону вместе с дозирующим шприцем объемом 1, 5 или 10 мл, адаптером и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

## **6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Нет особых требований. Утилизация в соответствии с требованиями действующего законодательства.

## **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания

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

Номер телефона: +44(0)20 8380 6200, +44(0)20 8380 6601

### **7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «Registrarius»

Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29

Тел.: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: [QDNP.Complaints@gsk.com](mailto:QDNP.Complaints@gsk.com)

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: [safety\\_kz@smart-pharma.group](mailto:safety_kz@smart-pharma.group)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№011013

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 06.03.2008

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 13.04.2018

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>