

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**06.07.2018 № 1270**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/0232/03/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**05.12.2022 № 2198**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**РЕТРОВІР™**  
**(RETROVIR™)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 мл розчину містить 10 мг зидовудину;

*допоміжні речовини:* мальтит рідкий, гліцерин, кислота лимонна безводна, натрію бензоат (Е 211), сахарин натрію, ароматизатор полуничний, ароматизатор білий цукор, вода очищена.

**Лікарська форма.** Розчин оральний.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий розчин блідо-жовтого кольору з характерним полуничним запахом.

**Фармакотерапевтична група.** Протівірусні препарати прямої дії. Нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази. Код АТХ J05A F01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Зидовудин є протівірусним препаратом, активним відносно ретровірусів, включаючи вірус імунодефіциту людини (ВІЛ).

Потрапляючи в клітину, препарат зазнає ряд послідовних перетворень, які каталізуються ферментами клітини. На останньому етапі утворюється зидовудин-трифосфат, який блокує синтез вірусної ДНК внаслідок конкурентної взаємодії зі зворотною транскриптазою ВІЛ.

Дослідження *in vitro* показують, що потрібна комбінація аналогів нуклеозидів або подвійна комбінація аналогів нуклеозидів з інгібітором протеаз ефективніша для пригнічення ВІЛ-індукованих цитопатичних ефектів, ніж 1 препарат або поєднання 2 препаратів.

*Фармакокінетика.*

Зидовудин добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, його біодоступність становить 60–70 %. Максимальна концентрація в плазмі крові при пероральному застосуванні Ретровіру в дозі 5 мг/кг кожні 4 год становить 7,1 мікром (1,9 мкг/мл). При пероральному введенні середній період напіввиведення – 1 год. Метаболізується у печінці шляхом кон'югації до неактивного метаболіту – 5'-глюкуроніду зидовудину. Кліренс зидовудину значно перевищує кліренс креатиніну, і це є свідченням того, що важливим механізмом виведення є тубулярна секреція. Зидовудин проникає крізь плаценту,



виявляється в амніотичній рідині та крові плода. Зв'язування з білками плазми крові відносно низьке (34–38 %).

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Застосування в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами для лікування ВІЛ-інфекції у дітей та дорослих.

Профілактика трансплацентарного інфікування плода та первинна профілактика ВІЛ-інфекції у новонароджених.

#### **Противоказання.**

Гіперчутливість до зидовудину або до інших компонентів препарату.

Зменшення кількості нейтрофілів у крові (менше  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ ) або рівня гемоглобіну (менше 7,5 г/дл чи 4,65 ммоль/л) (див. розділ «Особливості застосування»).

Ретровір протипоказаний новонародженим з гіпербілірубінемією, що потребує лікування, крім фототерапії, та новонародженим з рівнем трансаміназ, що перевищує норму більш як у 5 разів.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Зидовудин елімінується головним чином шляхом кон'югації в печінці до неактивного глюкуронідного метаболіту. Активні речовини, що також елімінуються шляхом печінкового метаболізму, особливо через глюкуронізацію, потенційно можуть затримувати метаболізм зидовудину. Взаємодії, описані нижче, не є вичерпними, але представляють класи медичних препаратів, при призначенні яких слід бути обережними.

*Атоваквон:* інформації про вплив зидовудину на фармакокінетику атоваквону немає. Однак відповідно до фармакокінетичних даних атоваквон зменшує рівень метаболізму зидовудину до його глюкуронідного метаболіту (AUC зидовудину збільшується на 33 %, і пік концентрації глюкуроніду у плазмі зменшується на 19 %). При дозуванні 500 або 600 мг/день протягом 3 тижнів лікування атоваквоном гострої пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, у край поодиноких випадках може зрости частота побічних ефектів, пов'язаних з вищим рівнем зидовудину у плазмі крові. При тривалому лікуванні атоваквоном слід дуже ретельно спостерігати за пацієнтом.

*Кларитроміцин:* таблетки кларитроміцину зменшують абсорбцію зидовудину, тому варто дотримуватись 2-годинного інтервалу між застосуванням цих засобів.

*Ламівудин:* помірне збільшення  $C_{\text{max}}$  (28 %) зидовудину спостерігається при одночасному застосуванні з ламівудином, однак загальна концентрація (AUC) істотно не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику ламівудину.

*Фенітоїн:* повідомлялось про низький рівень фенітоїну в крові деяких хворих, які отримували Ретровір, хоча в одного хворого був виявлений високий рівень. Ці дані свідчать, що при одночасному застосуванні обох препаратів слід ретельно контролювати рівень фенітоїну.

*Вальпроева кислота, флюконазол або метадон:* було показано, що при сумісному застосуванні із зидовудином збільшується його AUC з відповідним зниженням кліренсу зидовудину. Оскільки дані обмежені, клінічна значущість цього явища невідома. Пацієнт повинен знаходитись під пильним спостереженням для виявлення ознак токсичності зидовудину.

*Пробенецид:* за обмеженими даними, пробенецид збільшує середній період напіввиведення та площу під кривою «концентрація/час» для зидовудину шляхом зменшення глюкуронізації. Ниркова екскреція глюкуроніду (можливо, і самого зидовудину) зменшується при наявності пробенециду.



*Рибавірин*: загострення анемії, пов'язане із застосуванням рибавіріну, спостерігалось у хворих, які приймали зидовудин у складі комплексного режиму лікування ВІЛ, хоча точний механізм цього явища залишається нез'ясованим. Тому не рекомендується поєднувати рибавірин та зидовудин. Лікар має замінити іншим відповідником зидовудин у складі комбінованої антиретровірусної терапії, якщо така вже призначена. Це особливо важливо для пацієнтів із відомою зидовудиніндукованою анемією в анамнезі.

*Рифампіцин*: за обмеженими даними, поєднане застосування зидовудину та рифампіцину зменшує АUC зидовудину на  $48 \pm 34 \%$ , проте клінічне значення цього явища невідоме.

*Ставудин*: зидовудин може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилування ставудину при одночасному призначенні обох медичних препаратів, тому ставудин не рекомендується поєднувати із зидовудином.

*Інші взаємодії*: інші активні речовини, серед яких: аспірин, кодеїн, морфін, метадон, індометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофібрат, дапсон та ізопринозин (перелік не обмежується лише цими препаратами), – можуть впливати на метаболізм зидовудину шляхом конкурентного пригнічення глюкуронізації або прямого пригнічення печінкового мікросомального метаболізму. Тому потрібно мати на увазі можливість взаємодії при призначенні цих медичних препаратів, особливо для хронічного лікування, у комбінації з Ретровіром.

Сумісне застосування, здебільшого в гострих випадках, з потенційно нефротоксичними або мієлосупресивними препаратами (наприклад, із системним пентамідином, дапсоном, піриметаміном, ко-тримоксазолом, амфотерицином, флуцитозином, ганцикловіром, інтерфероном, вінкристином, вінбластином і доксорубіцином) також може збільшувати ризик побічної дії Ретровіру. Коли одночасне застосування цих медичних препаратів є необхідним, слід ретельно контролювати функцію нирок і гематологічні параметри, у разі необхідності зменшувати дозу одного або декількох препаратів.

Для деяких хворих з опортуністичними інфекціями, які отримують Ретровір, може бути доцільним профілактичне застосування антимікробних препаратів. Така профілактика може включати ко-тримоксазол, пентамідин у вигляді аерозолі, піриметамін та ацикловір. Обмежені дані клінічних досліджень свідчать, що при одночасному застосуванні цих препаратів не спостерігається збільшення частоти розвитку побічних реакцій на Ретровір.

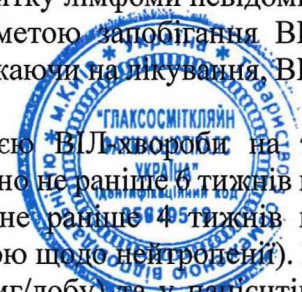
### **Особливості застосування.**

Хворих слід застерегти щодо одночасного самостійного застосування інших препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії»).

Хворим необхідно повідомити, що лікування не здатне попередити трансмісію ВІЛ іншим особам при статевому контакті або контакті із зараженою кров'ю. Тому потрібно вживати відповідних заходів безпеки.

Ретровір не виліковує ВІЛ-інфекцію, і у пацієнта залишається ризик розвитку хвороб, пов'язаних з пригніченням імунітету, включаючи опортуністичні інфекції та новоутворення. Хоча встановлено, що ризик розвитку опортуністичних інфекцій зменшується, даних про розвиток пухлин, включаючи лімфоми, недостатньо. За даними лікування пацієнтів з розвинутою стадією ВІЛ-хвороби, ризик розвитку лімфоми в них такий же, як і у пацієнтів, що не лікувались Ретровіром. У пацієнтів з початковою стадією ВІЛ-хвороби на фоні тривалого лікування Ретровіром ризик розвитку лімфоми невідомий. Вагітні, які приймають рішення про лікування Ретровіром з метою запобігання ВІЛ-трансмісії до дитини, повинні знати, що у деяких випадках, незважаючи на лікування, ВІЛ-трансмісія може відбутися.

*Гематологічні побічні реакції*. У хворих з розвинутою стадією ВІЛ-хвороби на тлі лікування Ретровіром можна очікувати виникнення анемії (звичайно не раніше 6 тижнів від початку лікування, але зрідка раніше), нейтропенії (звичайно не раніше 4 тижнів від початку лікування, але іноді раніше) та лейкопенії (що є вторинною щодо нейтропенії). Це трапляється частіше при застосуванні високих доз (1200–1500 мг/добу) та у пацієнтів з



низьким резервом кісткового мозку перед лікуванням, особливо при розвинутих стадіях ВІЛ-хвороби.

Слід ретельно контролювати гематологічні параметри. При розвинутій стадії ВІЛ-хвороби рекомендується аналіз крові робити не менше 1 разу на 2 тижні протягом перших 3 місяців лікування і не менше 1 разу на місяць надалі. У пацієнтів з ранніми стадіями ВІЛ-хвороби (коли резерв кісткового мозку ще задовільний) гематологічні побічні ефекти виникають нечасто. Залежно від клінічного стану пацієнта аналіз крові проводиться рідше, наприклад кожні 1–3 місяці.

При зниженні рівня гемоглобіну від 7,5 г/дл (4,65 ммоль/л) до 9 г/дл (5,59 ммоль/л) або кількості нейтрофілів від  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  до  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  може бути необхідним зменшення дози до появи ознак відновлення кісткового мозку; інший спосіб прискорити одужання – коротка (2–4 тижні) перерва в лікуванні Ретровіром. Відновлення кісткового мозку відбувається, звичайно, протягом 2 тижнів, після чого можна знову почати терапію Ретровіром у зменшених дозах. У разі значної анемії зменшення дози Ретровіру не виключає необхідності гемотрансфузій (див розділ «Протипоказання»).

*Лактоацидоз.* При застосуванні нуклеозидних аналогів повідомляють про випадки лактоацидозу, звичайно асоційованих з гепатомегалією та печінковим стеатозом. До ранніх симптомів (симптоматична гіперлактатемія) належать доброякісні гастроентерологічні симптоми (нудота, блювання та абдомінальний біль), неспецифічне нездужання, втрата апетиту, втрата маси тіла, респіраторні симптоми (швидке та/або глибоке дихання) або неврологічні симптоми (включаючи рухову слабкість).

Лактоацидоз має високу смертність та може асоціюватись з панкреатитом, печінковою або нирковою недостатністю.

Лактоацидоз виникає звичайно після кількох або більше місяців лікування.

У разі появи симптоматичної гіперлактатемії та метаболічного лактоацидозу прогресуючої гепатомегалії або швидкого підвищення рівня амінотрансфераз лікування нуклеозидними аналогами слід припинити.

З обережністю слід призначати аналоги нуклеозидів для лікування будь-яких пацієнтів (особливо жінок з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювань печінки та печінкового стеатозу (включаючи деякі медичні препарати та алкоголь). Особливий ризик мають пацієнти, які коінфіковані гепатитом С і які лікуються альфа-інтерфероном та рибавирином.

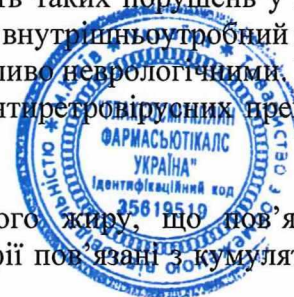
За пацієнтами, які мають підвищений ризик, необхідне подальше спостереження.

#### *Порушення функцій мітохондрій*

Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги можуть спричиняти порушення функцій мітохондрій різного ступеня, які особливо виражені при сумісному застосуванні зі ставудином, диданозином та зидовудином. Були повідомлення про випадки мітохондріальних дисфункцій у ВІЛ-негативних немовлят, які зазнали впливу нуклеозидних інгібіторів у внутрішньоутробний та/або постнатальний період, головним чином це стосувалося режимів лікування, що включали зидовудин. Головні побічні реакції, про які повідомлялося, – це гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто були транзиторними. Рідко повідомлялося про неврологічні порушення (гіпертонус, судоми, порушення поведінки), що виникали після застосування препарату відстрочено. Чи є такі неврологічні порушення транзиторними або постійними, на сьогодні невідомо. Слід врахувати можливість таких порушень у кожній дитини, на яку впливали нуклеозидні та нуклеотидні аналоги у внутрішньоутробний період, з тяжкими клінічними порушеннями невідомої етіології, особливо неврологічними. Ці дані не впливають на сучасні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів вагітним для попередження вертикальної трансмісії ВІЛ.

#### *Ліпоатрофія*

Лікування зидовудином асоціюється з втратою підшкірного жиру, що пов'язано з мітохондріальною токсичністю. Частота і тяжкість ліпоатрофії пов'язані з кумулятивним



впливом. Така втрата жирових відкладень, яка найбільш яскраво виражена на обличчі, кінцівках і сідницях, може бути необоротною при переході на схему лікування без зидовудину. Пацієнтам слід регулярно оцінювати ознаки ліпоатрофії під час терапії зидовудином та зидовудиновмісними препаратами (Комбівір та Тризівір). При виникненні підозри на розвиток ліпоатрофії, потрібно перевести пацієнта на альтернативний режим лікування.

#### Маса тіла та параметри метаболізму

Маса тіла, рівні ліпідів сироватки крові та глюкози крові можуть підвищуватися протягом антиретровірусної терапії. Факторами впливу на вказані рівні можуть бути також контроль хвороби та зміна стилю життя. Є підтвердження впливу лікування на збільшення рівня ліпідів у деяких випадках, в той час як підтвердженень впливу лікування на збільшення маси тіла немає. Моніторинг рівнів ліпідів сироватки крові та глюкози крові проводиться відповідно до затверджених протоколів лікування ВІЛ. Лікування порушень, пов'язаних із зміною рівня ліпідів, слід проводити за клінічними показниками.

*Хвороби печінки.* Кліренс зидовудину у пацієнтів з легким ступенем печінкової недостатності без цирозу (5–6 за шкалою Чайльда – П'ю) є подібним до такого, що спостерігається у здорових добровольців, тому змінювати дозу зидовудину не треба. Для пацієнтів з печінковою недостатністю від помірного до важкого ступеня (7–15 за шкалою Чайльда – П'ю) специфічних дозових рекомендацій зробити не можна через широку різноманітність експозиції зидовудину, що спостерігається, тому застосовувати зидовудин цій групі хворих не рекомендується.

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які лікуються комбінованою антиретровірусною терапією, мають підвищений ризик розвитку тяжких та потенційно летальних подібних ефектів з боку печінки. У разі сумісного застосування з іншими антивірусними препаратами для лікування гепатиту В і С слід звернутися до відповідних інструкцій для медичного застосування цих препаратів.

Хворі з уже наявним порушенням функції печінки, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищений ризик порушення функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії та мають знаходитися під медичним наглядом. У разі появи ознак ускладнення хвороби печінки у таких пацієнтів слід зважити можливість перерви або припинення лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Синдром імунного відновлення.* У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунodefіцитом на початку лікування антиретровірусними препаратами може виникнути запалення у відповідь на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію, що може спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів. Звичайно такі реакції виникають під час перших тижнів або місяців лікування антиретровірусними препаратами. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, що спричинені мікобактеріями або *Pneumocystis jirovecii* (*P. Carinii*) pneumonia. Будь-які запальні явища необхідно без затримки дослідити та при необхідності розпочати їх лікування. У період становлення імунного відновлення також повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса, поліоміозит та синдром Г'їєна – Барре), хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування та інколи мати нетипову картину.

Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози повинні відмовитись від застосування розчину орального.

*Остеонекроз.* Хоча етіологія остеонекрозу вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, зловживання алкоголем, тяжку імуносупресію, високий індекс маси тіла), випадки остеонекрозу повідомлялися головним чином у пацієнтів із запущеною хворобою та/або при довготривалому застосуванні комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнтів слід попередити про необхідність звертатися за медичною допомогою у разі появи болю, ригідності у суглобах або рухових порушень.



*Пацієнти, коінфіковані вірусом гепатиту С. Загострення анемії, пов'язане із застосуванням рибавіріну, спостерігалось у хворих, які приймали зидовудин у складі комплексного режиму лікування ВІЛ, хоча точний механізм цього явища залишається нез'ясованим. Тому не рекомендується поєднувати рибавірін та зидовудин. Лікар повинен замінити іншим відповідником зидовудин у складі комбінованої антиретровірусної терапії, якщо така вже призначена. Це особливо важливо для пацієнтів із відомою зидовудиніндукованою анемією в анамнезі.*

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність.

Як правило, приймаючи рішення про застосування антиретровірусних агентів для лікування ВІЛ-інфекції у вагітних жінок і для зниження ризику вертикальної передачі ВІЛ новонародженому, беруть до уваги дані, отримані у дослідженнях на тваринах, а також клінічний досвід застосування вагітним жінкам.

В даному випадку, використання вагітною жінкою зидовудину з подальшим лікуванням новонародженого, зменшує частоту передачі ВІЛ від матері до плода. Велика кількість даних щодо вагітних жінок (понад 3000 результатів, отриманих під час першого триместру, та більше 3000 результатів, отриманих під час другого та третього триместру) свідчать про відсутність мальформативної токсичності. Ретровір можна застосовувати під час вагітності, якщо це клінічно обгрунтовано. Ризик вроджених вад у людей є малоймовірним, виходячи зі згаданої великої кількості даних.

Дані досліджень зидовудину на тваринах вказують на репродуктивну токсичність. Активні складові Ретровіру можуть гальмувати реплікацію клітин ДНК, а зидовудин показав трансплацентарні канцерогенні властивості в одному дослідженні на тваринах. Клінічна значущість цих результатів невідома. Встановлено трансплацентарну проникність зидовудину в організмі людини.

Мітохондріальні дисфункції: нуклеотидні та нуклеозидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють ушкодження мітохондрій. Були повідомлення про порушення функцій мітохондрій у ВІЛ-негативних немовлят, матері яких застосовували нуклеозидні аналоги під час вагітності та/або в постнатальний період (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Фертильність

Зидовудин не знижував чоловічу або жіночу фертильність у щурів, яким вводили дозу до 450 мг/кг на добу. Немає даних про вплив Ретровіру на жіночу фертильність. У чоловіків Ретровір не впливає на кількість, морфологію чи рухливість сперматозоїдів.

#### Лактація

Після введення єдиної дози 200 мг зидовудину ВІЛ-інфікованим жінкам середня концентрація зидовудину була схожою у грудному молоці та сироватці крові. ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендують за будь-яких обставин відмовитися від годування груддю з метою уникнення передачі ВІЛ-інфекції дітям.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Дослідження з вивчення впливу Ретровіру на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили. Фармакологія зидовудину не дає підстав очікувати будь-якого негативного впливу. Але, незважаючи на це, слід завжди зважати на загальний стан пацієнта та профіль побічних ефектів препарату при вирішенні питання про можливість виконання цих видів діяльності.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Терапію Ретровіром повинен починати лікар, який має досвід у лікуванні ВІЛ-інфекції.



Застосування у лікуванні дорослих і дітей, маса тіла яких становить не менше 30 кг: рекомендована доза Ретровіру у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами – 250 або 300 мг 2 рази на добу.

#### Діти:

*Діти, маса тіла яких становить від 9 кг до 30 кг:* рекомендована доза Ретровіру – 9 мг/кг маси тіла 2 рази на день у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. Максимальна доза не повинна перевищувати 300 мг 2 рази на добу.

*Діти, маса тіла яких становить від 4 кг до 9 кг:* рекомендована доза Ретровіру – 12 мг/кг 2 рази на добу у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами.

*Діти, маса тіла яких менше 4 кг:* наявні дані не дають можливості рекомендувати спеціальне дозування для цієї групи дітей.

#### Попередження трансмісії від матері до плода

Було встановлено, що ефективними є такі режими дозування Ретровіру:

- Рекомендована доза препарату для вагітних жінок (вагітність понад 14 тижнів) – 500 мг на день перорально (100 мг 5 разів на добу) до початку пологів. Під час пологів Ретровір застосовують внутрішньовенно у дозі 2 мг/кг маси тіла протягом 1 години з наступною внутрішньовенною інфузією по 1 мг/кг/год до моменту перерізання пуповини. Новонародженим Ретровір застосовують у дозі 2 мг/кг маси тіла перорально, кожні 6 год, починаючи з перших 12 год після народження і до досягнення віку 6 тижнів. З метою точного дозування препарату для лікування немовлят слід застосовувати шприц відповідного розміру. Немовлятам, яким неможливо давати препарат перорально, застосовують Ретровір внутрішньовенно у дозі 1,5 мг/кг маси тіла протягом 30 хв кожні 6 годин.
- *Дослідження тайландських центрів контролю захворюваності:* рекомендована доза Ретровіру для вагітних жінок після 36 тижнів вагітності – 300 мг 2 рази на добу до початку пологів, потім 300 мг препарату кожні 3 години від початку пологів до народження дитини.

Через невеликий об'єм орального розчину, що потребується, з обережністю необхідно розраховувати дози для новонароджених. Для полегшення точності дозування в упаковку для новонароджених входить шприц на 1 мл.

У разі запланованого кесаревого розтину внутрішньовенну інфузію слід розпочати за 4 години до початку операції. У випадку хибних переймів, внутрішньовенну інфузію слід припинити та відновити пероральне застосування.

#### Ниркова недостатність

Для хворих на тяжку ниркову недостатність (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) застосовують дозу 300–400 мг на день. Подальша корекція дози може бути необхідною на підставі гематологічних показників (див. далі).

Гемодіаліз і перитонеальний діаліз не мають істотного впливу на виведення зидовудину, але збільшують виведення глюкуроніду зидовудину. Для хворих з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, рекомендована доза становить 100 мг кожні 6 або 8 год (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### Печінкова недостатність

У хворих на цироз печінки спостерігається акумуляція зидовудину, оскільки знижується ступінь глюкуронізації. Може бути необхідною корекція дози, але з огляду на недостатність даних чітких рекомендацій дати не можна. При відсутності контролю за рівнем зидовудину в плазмі слід фіксувати ознаки непереносимості і коригувати дозу або збільшувати інтервал між застосуванням доз.

#### Корекція дози для пацієнтів з гематологічними побічними реакціями

Для пацієнтів, у яких рівень гемоглобіну зменшується в межах від 7,5 г/дл (4,65 ммоль/л) до 9 г/дл (5,59 ммоль/л) або кількість нейтрофілів – у межах від  $0,75 \times 10^9$ /л до  $1,0 \times 10^9$ /л,



може бути необхідним зменшення дози або перерва у лікуванні Ретровіром (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

#### Хворі літнього віку

Фармакокінетика зидовудину у хворих віком від 65 років не вивчалась, тому спеціальних даних немає. Проте ця група пацієнтів потребує особливої уваги, оскільки з віком погіршується функція нирок і змінюються гематологічні показники. Рекомендується відповідний контроль перед і під час застосування Ретровіру.

#### *Діти.*

Застосовують з народження для запобігання материнсько-ембріональній трансмісії.

#### **Передозування.**

Специфічних симптомів або ознак гострого передозування зидовудину, окрім тих, що наведені у розділі «Побічні реакції» (підвищена втомлюваність, головний біль, блювання, поодинокі випадки гематологічних змін), немає. Є повідомлення про випадок, коли рівень зидовудину у крові пацієнта після прийому невизначеної кількості Ретровіру перевищував терапевтичний рівень більше ніж у 16 разів, проте короткострокових клінічних, біохімічних або гематологічних наслідків не було ідентифіковано.

У разі передозування необхідно ретельно обстежити пацієнта на виявлення ознак токсичності (див. розділ «Побічні реакції») та призначити відповідну підтримуючу терапію. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз мають обмежений ефект на виведення зидовудину, але прискорюють виведення його глюкуронідного метаболіту.

#### **Побічні реакції.**

Характер побічної дії у дітей та дорослих подібний.

Частота виникнення побічних ефектів класифікується за такою схемою: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1 000, < 1/100), рідко (> 1/10 000, < 1/1 000), дуже рідко (< 1/10 000).

#### *Кров і лімфатична система*

Часто: анемія (що може потребувати гемотрансфузій), нейтропенія та лейкопенія.

Частіше ці явища виникають при застосуванні високих доз (1200–1500 мг на добу) та у пацієнтів з розвинутими стадіями ВІЛ (особливо при поганому резерві кісткового мозку до початку лікування), переважно у хворих з кількістю клітин CD4+ менше 100/мм<sup>3</sup>. У зв'язку з цими побічними ефектами може бути необхідним зменшення дози або припинення терапії (див. розділ «Особливості застосування»). Частота нейтропенії зростає також у пацієнтів, у яких на початку лікування зидовудином була знижена кількість нейтрофілів, гемоглобіну та рівень вітаміну В<sub>12</sub> у сироватці.

Нечасто: тромбоцитопенія та панцитопенія з гіпоплазією кісткового мозку.

Рідко: істинна еритроцитарна анемія.

Дуже рідко: апластична анемія.

#### *Метаболізм і розлади травлення*

Часто: гіперлактатемія.

Рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»), анорексія.

Перерозподіл/акумуляція жирових відкладень на тілі (див. розділ «Особливості застосування»). Частота виникнення цього явища залежить від багатьох факторів, включаючи конкретну антиретровірусну комбінацію препаратів.

#### *Психічні розлади*

Рідко: неспокій, депресія.

#### *З боку нервової системи*

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Рідко: безсоння, парестезія, сонливість, зниження розумової активності, судом.





*З боку серцево-судинної системи*

Рідко: кардіоміопатія.

*З боку дихальної системи*

Нечасто: задишка.

Рідко: кашель.

*З боку травного тракту*

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, біль у животі, діарея.

Нечасто: метеоризм.

Рідко: пігментація слизової оболонки рота, зміна смакових відчуттів, диспепсія, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи*

Часто: підвищення рівня печінкових ферментів і білірубіну.

Рідко: печінкові розлади, наприклад тяжка гепатомегалія із стеатозом.

*З боку шкіри*

Нечасто: висипання, свербіж.

Рідко: пігментація шкіри та нігтів, кропив'янка, пітливість.

*З боку опорно-рухового апарату*

Часто: міалгія.

Нечасто: міопатія.

*З боку нирок та сечовидільної системи*

Рідко: часте сечовиділення.

*З боку репродуктивної системи*

Рідко: гінекомастія.

*Загальні розлади:*

Часто: погане самопочуття.

Нечасто: пропасниця, генералізований біль, астенія.

Рідко: озноб, біль у грудях, грипоподібний синдром.

За даними клінічних досліджень, частота виникнення нудоти та інших частих побічних ефектів істотно зменшується після кількох тижнів терапії Ретровіром.

Побічні ефекти при запобіганні материнсько-ембріональній трансмісії

У плацебо-контрольованому дослідженні (ACTG 076) Ретровір у рекомендованих дозах добре переносився вагітними. Частота побічних ефектів була такою ж, як і в групі, що отримувала плацебо.

За даними цього ж дослідження, рівень гемоглобіну в немовлят, які лікувались Ретровіром, був трохи нижчий, ніж у плацебо-групі, але гемотрансфузія не була потрібна. Анемія зникла через 6 тижнів після завершення лікування Ретровіром. Інші побічні ефекти та зміни лабораторних даних були подібні в плацебо-групі і групі, що лікувалась Ретровіром. Віддалені результати впливу препарату на плід та немовля невідомі.

При застосуванні нуклеозидних аналогів повідомлялося про випадки лактоацидозу, інколи летальні, асоційовані з тяжкою гепатомегалією та печінковим стеатозом (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування зидовудином було пов'язано з втратою підшкірного жиру, що найбільш яскраво виражено на обличчі, кінцівках і сідницях. Пацієнти, які отримують Ретровір, повинні часто обстежуватися щодо ознак ліпоатрофії. Коли такий розвиток виявляється, не слід продовжувати лікування Ретровіром (див. розділ «Особливості застосування»).

Маса тіла, рівні ліпідів сироватки крові та глюкози крові можуть підвищуватися протягом антиретровірусної терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунodefіцитом на початку лікування комбінованими антиретровірусними препаратами може виникнути запальна реакція на асимптоматичні або резидуальні опортуністичні інфекції.



Повідомлялося про випадки остеонекрозу, головним чином у пацієнтів з підтвердженими ризик-факторами, задавненою ВІЛ-хворобою або у разі тривалої антиретровірусної терапії. Частота цих випадків невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

**Термін придатності.**

2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 200 мл розчину у флаконі зі скла з пластиковою кришкою та поліетиленовим тампоном, упаковані в картонну коробку. Упаковка містить також шприц ємністю 10 мл або 1 мл для перорального дозування, який слід приєднати до флакона перед застосуванням.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Бора Фармасьютікал Сьовісіз Інк., Канада/ Bora Pharmaceutical Services Inc., Canada.

**Місцезнаходження виробника та його адреса провадження діяльності.**

Бора Фармасьютікал Сьовісіз Інк., 7333 Міссіссогоа Роад, Міссіссогоа, Онтаріо, L5N 6L4, Канада/ Bora Pharmaceutical Services Inc., 7333 Mississauga Road, Mississauga ON, L5N 6L4, Canada.

**Дата останнього перегляду.**

