

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕТРОВІР™
(RETROVIR™)

Склад:

діюча речовина: зидовудин;

1 мл розчину містить 10 мг зидовудину;

допоміжні речовини: кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або блідо-жовтого кольору розчин, практично без видимих сторонніх домішок.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні препарати прямої дії. Код АТХ J05A F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Потрапляючи у клітину, препарат зазнає низку 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 двох аналогів нуклеозидів з інгібітором протеаз ефективніша для пригнічення ВІЛ-індукованих цитопатичних ефектів, ніж один препарат або поєднання двох препаратів.

Фармакокінетика.

При внутрішньовенному введенні середній період напіввиведення – 1,1 години, середній загальний кліренс – 27,1 мл/хв/кг, об'єм розподілу – 1,61/кг. Кліренс зидовудину значно перевищує кліренс креатиніну, що є свідченням того, що суттєвим механізмом виведення є тубулярна секреція. Зидовудин проникає через плаценту, виявляється в амніотичній рідині та крові плода. Зв'язування з білками плазми крові відносно низьке (34–38 %).

Клінічні характеристики.

Показання.

Ретровір для внутрішньовенних інфузій показаний для короткочасного лікування тяжких проявів ВІЛ-інфекції у хворих на СНІД, які не можуть приймати пероральні форми препарату. Якщо це можливо, Ретровір не слід застосовувати у якості монотерапії при цьому показанні.

Ретровір призначений також для застосування ВІЛ-позитивними вагітними жінками (вагітність понад 14 тижнів) та новонародженими дітьми з метою попередження трансплацентарної передачі ВІЛ та первинної профілактики ВІЛ у новонароджених.



Противопоказання.

Гіперчутливість до зидовудину або до інших компонентів препарату.

Ретровір протипоказаний пацієнтам з аномально низькою кількістю нейтрофілів (менше $0,75 \times 10^9/\text{л}$) або аномально низьким рівнем гемоглобіну (менше 7,5 г/дл або 4,65 ммоль/л). Ретровір протипоказаний для лікування новонароджених із гіпербілірубінемією, які потребують додаткового відмінного від фототерапії лікування або із підвищенням більше ніж у 5 разів від норми рівня трансаміназ.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зидовудин елімінується головним чином шляхом кон'югації у 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 уповільнює метаболізм зидовудину до його глюкуронідного метаболіту (AUC зидовудину збільшується на 33 %, а пік концентрації глюкуроніду у плазмі зменшується на 19 %). При дозуванні 500 або 600 мг/день протягом 3 тижнів лікування атоваквонем гострої пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, у вкрай поодиноких випадках може збільшитись частота побічних ефектів, пов'язаних із вищим рівнем зидовудину у плазмі крові. При тривалому лікуванні атоваквонем слід дуже ретельно спостерігати за пацієнтом.

Кларитроміцин. Таблетки кларитроміцину зменшують абсорбцію зидовудину, тому варто дотримуватись двогодинного інтервалу між застосуванням цих засобів.

Ламівудин. Помірне збільшення C_{max} (28 %) зидовудину спостерігається при одночасному застосуванні з ламівудинем, однак загальна концентрація (AUC) суттєво не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику ламівудину.

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

Вальпроєва кислота, флюконазол або метадон. Було показано, що при сумісному застосуванні із зидовудинем збільшується його AUC з відповідним зниженням кліренсу зидовудину. Оскільки дані обмежені, клінічна значущість його невідома. Пацієнт повинен знаходитись під пильним спостереженням для виявлення ознак токсичності зидовудину.

Пробеніцид. За обмеженими даними, пробеніцид збільшує середній період напіввиведення та площу під кривою концентрація/час (AUC, підвищення на 106%, від 100 до 170%) для зидовудину шляхом зменшення глюкуронізації. Ниркова екскреція глюкуроніду (і власне зидовудину) зменшується у присутності пробеніциду. Пацієнтів, що отримують обидва препарати, слід ретельно контролювати на гематологічну токсичність.

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

Рифампіцин. За обмеженими даними, сумісне застосування зидовудину та рифампіцину зменшує AUC зидовудину на $48 \% \pm 34 \%$, проте клінічне значення цього явища невідоме. Слід уникати сумісного застосування рифампіцину разом з зидовудинем (див. розділ «Особливості застосування»).

Ставудин. Зидовудин може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилування ставудину при одночасному призначенні обох медичних препаратів. Тому ставудин не рекомендується поєднувати з зидовудином.

Інші взаємодії. Інші активні речовини, серед яких ацетилсаліцилова кислота, 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 мікосомального метаболізму. Тому потрібно враховувати 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 міелосупресивними препаратами (наприклад з системним пентамідином, дапсоном, піриметаміном, ко-тримоксазолом, амфотерицином, флуцитозином, ганцикловіром, інтерфероном, вінкристином, вінбластином та доксорубіцином) також може збільшувати ризик побічної дії Ретровіру. Коли одночасне застосування цих медичних препаратів необхідне, слід ретельно контролювати функцію нирок та гематологічні параметри, у разі необхідності – зменшувати дозу одного або кількох препаратів.

Оскільки у деяких хворих, які застосовують Ретровір, можуть розвинути опортуністичні інфекції, може бути доцільним профілактичне призначення антимікробних препаратів. Така профілактика може включати ко-тримоксазол, пентамідин у вигляді аерозолу, піриметамін та ацикловір. Обмежені дані клінічних досліджень свідчать, що при одночасному застосуванні з цими препаратами не спостерігається збільшення частоти розвитку побічних реакцій на Ретровір.

Особливості застосування.

Хворих потрібно попередити про неможливість одночасно самостійно застосовувати будь-які інші медикаменти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворим необхідно повідомити, що лікування не може попередити трансмісію ВІЛ іншим особам при статевому контакті або контакті з 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-інфекції, ризик розвитку лімфоми у них такий же, як і у пацієнтів, які не лікувались препаратом. У пацієнтів з початковою стадією ВІЛ-інфекції при тривалому лікуванні Ретровіром ризик розвитку лімфоми невідомий.

Вагітні жінки, які вирішують питання про лікування Ретровіром з метою попередження ВІЛ-трансмісії до дитини, повинні знати, що в окремих випадках, незважаючи на лікування, ВІЛ-трансмісія може відбутися.

Слід уникати сумісного застосування рифампіцину або ставудину разом з зидовудином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гематологічні побічні реакції

У хворих з розвинутою стадією ВІЛ-інфекції при лікуванні Ретровіром можна очікувати розвиток анемії (звичайно не раніше 6 тижнів від початку лікування, але зрідка зустрічається раніше), нейтропенії (звичайно не раніше 4 тижнів після початку лікування, але іноді раніше) та лейкопенії (що є вторинною щодо нейтропенії). Це трапляється частіше при застосуванні високих доз (1200–1500 мг/день) та у пацієнтів з низьким резервом кісткового мозку перед лікуванням, особливо при розвинутих стадіях ВІЛ-інфекції.

Слід ретельно контролювати гематологічні параметри. При внутрішньовенному введенні Ретровіру аналізи крові слід робити не менше 1 разу на тиждень.

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

Лактоацидоз

При застосуванні зидовудину повідомлялося про випадки лактоацидозу, зазвичай асоційовані 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 зазвичай після кількох або більше місяців лікування.

У разі появи симптоматичної гіперлактатемії та метаболічного ацидозу/лактоацидозу, прогресуючої гепатомегалії або швидкого підвищення рівня амінотрансфераз лікування зидовудином слід припинити.

З обережністю слід призначати зидовудин 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 становлять пацієнти, ко-інфіковані гепатитом С та які лікуються альфа-інтерфероном та рибавірином.

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

Порушення функцій мітохондрій

Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги можуть спричинити 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 піддалися впливу нуклеозидних інгібіторів у внутрішньоутробному та/або постнатальному періоді, 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. Ці порушення мають бути враховані відносно кожної дитини, на яку мали вплив нуклеозидні та нуклеотидні аналоги у внутрішньоутробному періоді, 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 незворотною при переході на схему лікування без зидовудину. Пацієнтам слід регулярно оцінювати ознаки ліпоатрофії під час терапії зидовудином та зидовудинвмісними продуктами (Комбівір та Тризівір). При виникненні

підозри розвитку ліпоатрофії, терапія повинна бути переведена 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. Стосовно збільшення рівня ліпідів у деяких випадках є підтвердження щодо впливу лікування, в той час як збільшення маси тіла не має такого підтвердження. Моніторинг рівнів ліпідів сироватки крові та глюкози крові проводиться відповідно до затверджених протоколів лікування ВІЛ. Лікування порушень ліпідів слід проводити за клінічними показниками.

Хвороби печінки

Кліренс зидовудину у пацієнтів з легким ступенем печінкової недостатності без цирозу (5–6 за шкалою Чайльд – П'ю) є подібним до такого, що спостерігається у здорових добровольців, тому змінювати дозу зидовудину не потрібно. Для пацієнтів з печінковою недостатністю від помірного до тяжкого ступеня (7–5 за шкалою Чайльд-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 приймають комбіновану антиретровірусну терапію, мають підвищений ризик розвитку тяжких та потенційно летальних побічних ефектів з боку печінки. У разі сумісного застосування з іншими антивірусними препаратами для лікування гепатиту В і С слід звернутися до відповідної інструкції з медичного застосування цих препаратів.

Хворі з уже існуючими печінковими дисфункціями, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищений ризик порушення функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії та їм необхідно знаходитися під медичним наглядом. У разі появи ознак погіршення 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 імунодефіцитом на початку лікування антиретровірусними препаратами може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію, що може спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів. Зазвичай такі реакції виникають під час перших тижнів або місяців лікування антиретровірусними препаратами. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, спричинені мікобактеріями або *Pneumocystis jirovecii* (*P. Carinii*) *pneumonia*. Будь-які запальні явища необхідно негайно дослідити та розпочати їх лікування у разі необхідності.

Під час 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.

Остеонекроз

Хоча етіологія остекрозу вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, зловживання алкоголем, тяжку імуносупресію, високий індекс маси тіла), випадки остекрозу 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 суглобів або рухових порушень.

Пацієнти, ко-інфіковані вірусом гепатиту С

Загострення анемії, пов'язане із застосуванням рибавіріну, спостерігалось у хворих, коли зидовудин був складовою частиною комбінованого лікування ВІЛ, хоча точний механізм цього залишається не з'ясованим. Тому сумісне застосування рибавіріну та зидовудину не

рекомендується і слід прийняти рішення про заміну зидовудину у складі комбінованої антиретровірусної терапії, якщо така вже призначена. Це особливо важливо для пацієнтів з відомим ризиком зидовудиніндукованої анемії в анамнезі.

Алергія на латекс. Гумова пробка на флаконі містить сухий натуральний латексний каучук, який може викликати алергічні реакції у осіб чутливих до латексу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Як правило, при прийнятті рішення про використання антиретровірусних препаратів 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 новонароджених, зменшує частоту передачі ВІЛ від матері до плоду. Велика кількість даних про вагітних жінок (понад 3000 результатів з першого триместру та більше 3000 результатів під час другого та третього триместру) свідчать про відсутність мальформативної токсичності. Ретровір може використовуватися під час вагітності, якщо це клінічно обгрунтовано. Ризик вроджених вад для людей є малоімовірним, 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 є невідомою. 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 постнатальному періоді (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 зидовудина 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 проводились. З даних фармакології активної речовини не впливає можливість будь-якого шкідливого впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. 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 розпочинати лікар, який має досвід у лікуванні ВІЛ-інфекції.

Призначається Ретровір для внутрішньовенних інфузій лише до того часу, коли можна застосовувати Ретровір для перорального застосування (таблетки або розчин для перорального застосування).

Ретровір для внутрішньовенних інфузій слід застосовувати шляхом повільної внутрішньовенної інфузії розведеного розчину протягом не менше 1 години.

Ретровір для внутрішньовенних інфузій не можна вводити внутрішньом'язово.

Розведення: розчин необхідно розводити безпосередньо перед застосуванням.

Оскільки препарат не містить антимікробні консерванти, розведення слід проводити в повних асептичних умовах, бажано безпосередньо перед введенням, і будь-яку невикористану частину препарату у флаконі необхідно утилізувати. Необхідну дозу препарату слід додавати до та змішувати з 5 % внутрішньовенним розчином глюкози, щоб отримати кінцеву концентрацію зидовудину 2 мг/мл або 4 мг/мл. Ці розведення хімічно та фізично стабільні протягом 48 годин при температурі 5 ° С та 25 ° С. У разі виявлення помутніння до та після розведення або під час інфузії, препарат слід утилізувати.

Дорослі та діти віком від 12 років

Призначають 1-2 мг зидовудину/кг маси тіла кожні 4 години. Ефективність нижчих доз для лікування та профілактики неврологічних порушень, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, невідома.

Діти віком від 3 місяців до 12 років

Дані щодо застосування Ретровіру для внутрішньовенного введення дітям обмежені. Застосовували дози у межах від 80 до 160 мг/м² поверхні тіла кожні 6 годин (320–640 мг/м² на добу).

Діти віком до 3 місяців

Обмеженість наявних даних не дозволяє рекомендувати спеціальне дозування для пацієнтів цієї вікової групи (див. нижче «Попередження трансмісії від матері до плода»).

Попередження трансмісії від матері до плода

Рекомендована доза препарату для вагітних жінок (вагітність понад 14 тижнів) – 500 мг/добу перорально (100 мг 5 разів на добу) до початку пологів. Під час пологів Ретровір призначається внутрішньовенно у дозі 2 мг/кг маси тіла протягом 1 години з подальшою внутрішньовенною інфузією по 1 мг/кг/год до моменту перев'язування пуповини.

Новонародженим Ретровір призначається у дозі 2 мг/кг маси тіла у формі перорального розчину кожні 6 годин, починаючи з перших 12 годин після народження і до досягнення віку 6 тижнів (наприклад немовлятам з вагою 3 кг необхідно застосовувати 0.6 мл перорального розчину кожні 6 годин). Немовлятам, яким неможливо давати препарат per os, застосовується Ретровір шляхом внутрішньовенної інфузії у дозі 1,5 мг/кг маси тіла протягом 30 хвилин кожні 6 годин.

У випадку 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 із тяжкою нирковою недостатністю рекомендована доза – 1 мг/кг внутрішньовенно 3-4 рази на добу (еквівалентно пероральній добовій дозі для цієї категорії пацієнтів, 300–400 мг). Наступна корекція дози може знадобитись на підставі гематологічних показників або клінічної відповіді на лікування.

Гемодіаліз та перитонеальний діаліз суттєво не впливають на виведення зидовудину, але збільшують виведення глюкуроніду зидовудину. Для хворих з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, рекомендованою дозою є 100 мг кожні 6 або 8 годин.

Печінкова недостатність

У хворих на цироз печінки спостерігається кумуляція зидовудину, оскільки знижується ступінь глюкуронізації. Може бути необхідна корекція дози, але з огляду на недостатність

даних чітких рекомендацій зробити не можна. У разі відсутності контролю за рівнем зидовудину у плазмі крові слід фіксувати ознаки непереносимості і коригувати дозу або збільшувати інтервал між введенням препарату.

Корекція дози для пацієнтів з гематологічними побічними реакціями

Пацієнтам, рівень гемоглобіну яких зменшується у межах від 7,5 г/дл (4,65 ммоль/л) до 9 г/дл (5,59 ммоль/л) або кількість нейтрофілів – у межах від $0,75 \times 10^9/\text{л}$ до $1,0 \times 10^9/\text{л}$, може знадобитись зменшення дози або перерва у лікуванні Ретровіром.

Хворі літнього віку

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

Діти. Препарат для внутрішньовенного введення не рекомендується для застосування дітям віком до 3 місяців, але у разі необхідності попередження трансмісії вірусу від матері до плода та якщо немовля не може перорально приймати препарат, слід застосовувати внутрішньовенні ін'єкції.

Передозування.

Є досвід застосування високих доз 7,5 мг/кг маси тіла внутрішньовенного Ретровіру кожні 4 години протягом 4 тижнів 5 пацієнтам. В одного пацієнта з'явилося відчуття тривоги, у 4 інших – жодних небажаних явищ.

Специфічних симптомів або ознак гострого передозування зидовудину, окрім зазначених у розділі побічних ефектів (стомлюваність, головний біль, блювання, поодинокі випадки гематологічних змін), немає. Повідомлялося, що при прийомі пацієнтом невідомої кількості зидовудину рівні зидовудину в крові більш ніж у 16 разів перевищували нормальні терапевтичні рівні, але при цьому не спостерігалось короткострокових клінічних, біохімічних або гематологічних наслідків.

У випадку передозування необхідно ретельно обстежити пацієнта з метою виявлення ознак інтоксикації та призначити відповідну підтримуючу терапію.

Гемодіаліз та перитонеальний діаліз мають обмежений ефект на виведення зидовудину, але прискорюють виведення його глюкуронідного метаболіту.

Побічні реакції.

Характер побічної дії у дітей та дорослих подібний.

Частоту побічних реакцій класифіковано за такою схемою: дуже поширені $\geq 1/10$, поширені $\geq 1/100$ та $< 1/10$, непоширені $\geq 1/1000$ та $< 1/100$, рідко поширені $\geq 1/10000$ та $< 1/1000$, дуже рідко поширені $< 1/10000$.

З боку крові і лімфатичної системи.

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

Частіше це зустрічається 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 CD4+ клітин менше $100/\text{мм}^3$. У зв'язку з цими побічними ефектами може знадобитись зменшення дози або відміна терапії. Частота нейтропенії збільшується також у пацієнтів, у яких на початку лікування зидовудином були знижені кількість нейтрофілів, рівень гемоглобіну та вітаміну B₁₂ у сироватці крові.

Непоширені: тромбоцитопенія та панцитопенія з гіпоплазією кісткового мозку.

Рідко поширені: істинна еритроцитарна аплазія.

Дуже рідко поширені: апластична анемія.

Метаболізм і розлади травлення.

Поширені: гіперлактатемія.

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

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

З боку психіки.

Рідко поширені: тривога та депресія.

Неврологічні реакції.

Дуже поширені: головний біль.

Поширені: запаморочення.

Рідко поширені: безсоння, парестезія, сонливість, зниження розумової діяльності, судоми.

З боку серцево-судинної системи.

Рідко поширені: кардіоміопатія.

З боку системи дихання.

Непоширені: задишка.

Рідко поширені: кашель.

З боку травної системи.

Дуже поширені: нудота.

Поширені: блювання, біль у животі та діарея.

Непоширені: метеоризм.

Рідко поширені: пігментація слизової оболонки рота, порушення смаку та диспепсія, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи.

Поширені: підвищення рівня печінкових ферментів та білірубіну.

Рідко поширені: печінкові дисфункції, такі як тяжка гепатомегалія зі стеатозом.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Непоширені: висипання та свербіж.

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

З боку скелетно-м'язової системи.

Поширені: міалгії.

Непоширені: міопатії.

З боку сечовидільної системи.

Рідко поширені: часте сечовиділення.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Рідко поширені: гінекомастія.

Загальні реакції та реакції у місці введення препарату.

Поширені: нездужання.

Непоширені: гарячка, генералізований біль та астенія.

Рідко поширені: озноб, біль у грудях, грипоподібний синдром.

Дані щодо застосування Ретровіру для внутрішньовенного введення протягом понад 2 тижнів обмежені, однак деякі пацієнти отримували лікування протягом 12 тижнів. Найчастішими побічними ефектами були анемія, нейтропенія та лейкопенія. Місцеві реакції виникали нечасто.

За даними клінічних досліджень, частота випадків нудоти та інших побічних ефектів, що часто зустрічаються, послідовно зменшується з часом після перших тижнів лікування Ретровіром.

Побічні ефекти при попередженні материнсько-ембріональної трансмісії.

У плацебо-контрольованому дослідженні Ретровір у рекомендованих дозах добре переносився вагітними жінками. Частота побічних ефектів була такою ж самою, як і в групі, що одержувала плацебо.

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

Віддалені результати впливу препарату на плід та немовля невідомі.

При застосуванні зидовудину 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 пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії можуть виникати запальні реакції на безсимптомні та залишкові опортуністичні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, головним чином у пацієнтів з підтвердженими ризик-факторами, запущеною ВІЛ-хворобою або довготривалою антиретровірусною терапією. Частота виникнення цього побічного ефекту невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі нижче 30 °C у захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Дослідження з вивчення несумісності не проводились, тому не слід змішувати цей лікарський засіб з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Флакони з темного скла з гумовою пробкою, алюмінієвим покриттям та пластиковим ковпачком ємністю 20 мл. По 5 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія.
Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Glaxo Operations UK Limited, Harmire Road, Barnard Castle, DL12 8DT, United Kingdom /
Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Хармір Роуд, Барнард Кастл, DL12 8DT, Велика Британія.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Ліцензія узгоджено
Томарашенко і.В.
12.11.19