



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РЕТРОВИР

Торговое название препарата: РЕТРОВИР

Действующее вещество (МНН): зидовудин

Лекарственная форма: раствор для инфузий 10 мг/мл

Состав:

Один мл раствора для инфузий содержит:

активное вещество: зидовудин 10 мг;

вспомогательные вещества: кислота хлористоводородная концентрированная¹, натрия гидроксид¹, вода для инъекций до 1 мл.

¹ *Используется кислота хлористоводородная концентрированная или натрия гидроксид в достаточном количестве.*

Описание: прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор, свободный от видимых механических включений.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные препараты для системного применения, прямого действия, аналоги нуклеозида – ингибиторы обратной транскриптазы, зидовудин.

Код АТХ: J05AF01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Зидовудин — противовирусный агент, высокоактивный *in vitro* в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Зидовудин фосфорилируется в инфицированных и неинфицированных клетках до монофосфатных (МФ) производных при помощи клеточной тимидинкиназы. Дальнейшее фосфорилирование зидовудина-МФ до зидовудина ди- и трифосфата (ТФ) катализируется клеточной тимидинкиназой и неспецифическими киназами соответственно. Зидовудин-ТФ действует как ингибитор и субстрат для обратной транскриптазы ВИЧ. Образование провирусной ДНК блокируется внедрением зидовудина-ТФ в ее цепь, что приводит к обрыву цепи. Конкуренция зидовудина-ТФ за обратную транскриптазу ВИЧ примерно в 100 раз сильнее, чем за α -полимеразу клеточной ДНК человека. Не отмечалось антагонистических эффектов у зидовудина и других противовирусных препаратов *in vitro* (вещества, прошедшие испытания: абакавир, диданозин, ламивудин и интерферон-альфа).

Фармакодинамические эффекты

Резистентность к аналогам тимидина (таким как зидовудин) хорошо изучена и происходит в результате постепенного накопления специфических мутаций в 6 кодонах (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинированных мутаций в кодонах 41 и 215 или накоплением, по крайней мере, четырех из шести мутаций. Данные мутации устойчивости к аналогам тимидина сами по себе не являются причиной высокой перекрестной резистентности к другим аналогам нуклеозидов, что позволяет впоследствии применять другие одобренные ингибиторы обратной транскриптазы.

Два вида мутаций приводят к развитию множественной лекарственной резистентности. В одном случае мутации происходят в 62, 75, 77, 116 и 151 позициях обратной транскриптазы ВИЧ, и во втором случае речь идет о T69S мутации с вставкой 6-ти пар азотистых оснований в этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической

резистентности к зидовудину, а также к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Оба вида этих мутаций значительно ограничивают терапевтические возможности при ВИЧ-инфекции.

Снижение *in vitro* чувствительности к зидовудину наблюдалось при длительном лечении ВИЧ-инфекции препаратом Ретровир. Согласно имеющейся информации частота и степень снижения *in vitro* чувствительности на ранней стадии ВИЧ-инфекции ощутима менее, чем на поздней стадии заболевания.

В настоящее время связь между *in vitro* чувствительностью к зидовудину и клиническим эффектом терапии не изучена. Тесты на чувствительность ВИЧ к препаратам *in vitro* не были стандартизованы, поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы.

Исследования *in vitro* зидовудина в комбинации с ламивудином показали, что зидовудин-резистентные изоляты вирусов могут приобрести чувствительность к зидовудину в случае одновременного развития резистентности к ламивудину. Применение зидовудина в комбинации с ламивудином задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов вируса в том случае, если пациентам ранее не проводилась антиретровирусная терапия.

Зидовудин применяется в комбинированной антиретровирусной терапии вместе с другими противовирусными агентами этой же группы (нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы) и препаратами из других групп (ингибиторами протеаз, ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы).

Фармакокинетика

Всасывание

Биоэквивалентность

Фармакокинетика, независимая от дозы, наблюдалась у пациентов, получающих зидовудин в дозах от 1 до 5 мг/кг 3-6 раз в сутки путем внутривенных инфузий в течение 1 часа. Среднее значение концентраций в равновесном состоянии максимальная ($C_{[ss] \max}$) и минимальная ($C_{[ss] \min}$) у взрослых после внутривенной инфузии в течение 1 часа в дозе 2,5 мг/кг каждые 4 часа были 4.0 и 0.4 мкмоль соответственно (или 1,1 и 0,1 мкг / мл).

Распределение

По данным исследования зидовудина для внутривенного введения, средний период полувыведения составил 1,1 час, средний общий клиренс - 27,1 мл/мин/кг и объем распределения - 1,6 л/кг.

У взрослых через 2-4 часа после приема отношение между концентрацией зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляет в среднем 0,5. Данные демонстрируют, что зидовудин проникает через плаценту и определяется в амниотической жидкости и в крови плода. Зидовудин также определяется в сперме и в грудном молоке.

Связывание зидовудина с белками плазмы относительно низкое (34-38%) и взаимодействия с другими лекарственными препаратами посредством их замещения в местах связывания на белках маловероятно.

Метаболизм

5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом в плазме и моче, при этом приблизительно 50-80% от принятой дозы зидовудина выводится путем почечной экскреции. 3'-амино-3'-дезоксимитидин (АМТ) был определен как метаболит зидовудина после внутривенного введения.

Выведение

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

Особые группы пациентов

Дети

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

После внутривенного введения зидовудина в дозе 80 мг/м² поверхности тела, 120 мг/м², 160 мг/м² значения C_{ssmax} составляют 1,46 мкг/мл, 2,26 мкг/мл и 2,96 мкг/мл соответственно.

У детей отношение между концентрацией зидовудина в ликворе и в сыворотке крови колеблется в пределах 0,52-0,85 через 0,5-4 часа после перорального приема и составляет 0,87 через 1-5 часов после внутривенного введения в виде инфузии в течение 1 часа. В течение непрерывной инфузии среднее отношение между равновесной концентрацией зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляло 0,24.

При внутривенном введении средний период полувыведения составляет 1,5 часа и общий клиренс составляет 30,9 мл/мин/кг. Основным метаболитом является 5'-глюкуронид. После внутривенного введения 29% дозы препарата выделяется через почки в неизменном виде, 45% дозы — в виде глюкуронида. Почечный клиренс зидовудина намного превышает клиренс креатинина, что указывает на его преимущественное выведение с помощью канальцевой секреции.

Имеющиеся данные по фармакокинетике у новорожденных и детей младшего возраста свидетельствуют, что у новорожденных младше 14 дней глюкуронизация зидовудина снижается с последующим повышением его биодоступности, снижением клиренса и удлинением периода полувыведения, но затем фармакокинетика зидовудина сходна с таковой у взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика зидовудина не исследовалась у пациентов старше 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью максимальная концентрация зидовудина в плазме повышается на 50% по сравнению с таковой у пациентов без нарушения функции почек. Системная экспозиция зидовудина AUC (определяется как площадь под кривой «концентрация-время») повышается на 100%; период полувыведения значительно не изменяется. При нарушении функции почек наблюдается существенная кумуляция основного метаболита зидовудина — глюкуронида, однако признаков токсического действия при этом не выявляется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на выделение зидовудина, в то же время выведение метаболита глюкуронида усиливается (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Нарушение функции печени

На основании ограниченных данных по ведению пациентов с циррозом предполагается, что снижение глюкуронизации у пациентов с нарушением функции печени вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию зидовудина. Коррекция доз требуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Но поскольку имеются только ограниченные данные, четкие рекомендации не могут быть предоставлены (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Беременность

Фармакокинетика зидовудина оценивалась в ходе исследования с участием восьми женщин в течение последнего триместра беременности. Признаков кумуляции зидовудина не отмечалось, поскольку беременность прогрессировала. Фармакокинетика зидовудина у беременных была сходной с таковой у небеременных взрослых. Концентрация зидовудина в плазме у детей при рождении такая же, как у их матерей во время родов, что подтверждает теорию пассивного проникновения зидовудина через плацентарный барьер.

Доклинические данные по безопасности

Мутагенность

Зидовудин не проявлял мутагенных свойств в тесте Эймса. Однако зидовудин оказывал слабое мутагенное действие на модели клеток лимфомы у мышей и дал положительный результат в тесте на трансформации клеток *in vitro*.

Кластогенное действие наблюдалось в *in vitro* исследовании на лимфоцитах человека и при пероральном введении повторных доз в ходе проведения микроядерных тестов на

крысах и мышах. Цитогенетическое исследование *in vivo* на крысах не продемонстрировало хромосомных повреждений. Исследование лимфоцитов периферической крови одиннадцати больных СПИДом выявило увеличение частоты хромосомных повреждений у пациентов, получающих лечение зидовудином, по сравнению с пациентами, не принимающими зидовудин. Пилотное исследование показало, что зидовудин встраивается в лейкоцитарную ядерную ДНК взрослых пациентов, в том числе беременных женщин, принимающих зидовудин для лечения инфекции ВИЧ-1 или для профилактики передачи вируса от матери к ребенку. Зидовудин также встраивался в ДНК лейкоцитов пуповинной крови младенцев, рожденных от матерей, получавших лечение зидовудином. Клинические аспекты этих выводов неизвестны.

Канцерогенность

В исследованиях канцерогенности зидовудина при пероральном приеме у мышей и крыс наблюдалось развитие эпителиальных опухолей влагалища. Других вызванных применением зидовудина опухолей не наблюдалось у обоих полов обоих видов животных. Последующее исследование канцерогенности при интравагинальном введении подтвердило гипотезу, что опухоли влагалища могут быть результатом местного действия выводимого в высоких концентрациях с мочой в неизменном виде зидовудина при длительном контакте со слизистой влагалища грызунов. Прогностическая значимость исследований канцерогенности на грызунах не определена и поэтому клиническая значимость данных наблюдений применительно к человеку не ясна.

В дополнение было проведено два исследования канцерогенного действия зидовудина при проникновении через плаценту у мышей. В одном исследовании, проводимом Национальным Институтом Рака США, беременным мышам с 12 по 18 день беременности давали зидовудин в максимально переносимых дозах. У потомства мышей, получавших во время беременности высокие дозы зидовудина (420 мг/кг/срок масса тела), в течение 12 месяцев наблюдалось увеличение числа опухолей легких, печени и женских половых органов.

Во втором исследовании беременным мышам давали зидовудин в дозах до 40 мг/кг в течение 24 месяцев, начиная с 10 дня беременности. Результаты наблюдений, связанных с лечением, были ограничены развитием эпителиальных опухолей влагалища, которые отмечались с аналогичной частотой и временем начала развития, как и в ходе стандартного исследования канцерогенности при пероральном приеме. Таким образом, по результатам второго исследования доказательств трансплацентарной канцерогенности зидовудина не получено.

Сделан вывод, что данные о трансплацентарной канцерогенности, полученные в ходе первого исследования, представляют гипотетический риск, в то время как снижение риска передачи ВИЧ от матери к неинфицированному плоду при применении зидовудина во время беременности было хорошо доказано.

Репродуктивная токсикология

Исследования применения зидовудина на беременных крысах и кроликах продемонстрировали повышение частоты случаев ранней внутриутробной гибели плодов. В ходе отдельного исследования на крысах было обнаружено, что введение зидовудина в дозах, очень близких к средним оральных летальных дозам, повышает частоту пороков развития у плода. Но при более низких дозах доказательств тератогенности не наблюдалось.

Фертильность

Влияния зидовудина на фертильность у самок и самцов крыс не обнаружено.

Показания к применению

Ретровир раствор для инфузий показан для кратковременного лечения тяжелых проявлений ВИЧ-инфекции у пациентов со СПИДом при невозможности перорального

приема Ретровира.

Ретровир раствор для инфузий показан для применения у беременных ВИЧ-позитивных женщин, начиная с 14-й недели гестации, и их новорожденных детей для снижения частоты вертикальной передачи ВИЧ (см. раздел *Беременность и лактация*).

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Ретровир должны проводить врачи, имеющие опыт терапии ВИЧ-инфекции.

Ретровир раствор для инфузий **должен** быть разведен до применения (см. раздел *Инструкции по использованию и обращению*).

Ретровир раствор для инфузий следует вводить в разведенном виде путем медленной внутривенной инфузии в течение одного часа. Ретровир раствор для инфузий **НЕЛЬЗЯ** вводить внутримышечно.

Ретровир раствор для инфузий необходимо применять только до тех пор, пока пациенты не смогут принимать лекарственные формы для приема внутрь.

Взрослые и подростки с массой тела не менее 30 кг

Ретровир раствор для инфузий назначают в дозе 1 мг/кг или 2 мг/кг каждые 4 часа. Эта доза при внутривенном введении Ретровира обеспечивает такую же АUC препарата, как при приеме Ретровира внутрь в дозе 1,5 мг/кг или 3 мг/кг каждые 4 часа (600 или 1200 мг/сутки у пациента с массой тела 70 кг).

Дети

Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет

Сведений о применении Ретровира раствора для инфузий внутривенно у детей недостаточно. Рекомендуемый диапазон доз составляет от 80 до 160 мг/м² поверхности тела каждые 6 часов (320–640 мг/м²/сутки). Суточная доза Ретровира, составляющая 240–320 мг/м² в сутки за 3–4 введения, сопоставима с рекомендованной к применению дозой от 360 мг/м² до 480 мг/м² в сутки в 3–4 приема внутрь. Однако в настоящее время нет данных об эффективности применения Ретровира для внутривенного введения в таких низких дозах.

Дети в возрасте до 3 месяцев

Ограниченные данные не позволяют сформулировать четкие рекомендации по режиму дозирования препарата (см. разделы *Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду* и *Фармакокинетика*).

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика зидовудина у пациентов в возрасте старше 65 лет не изучалась, специфические данные отсутствуют. Однако, учитывая возрастное снижение функции почек и возможные изменения показателей периферической крови, у таких пациентов необходимо соблюдать особую осторожность при назначении препарата Ретровир и осуществлять соответствующее наблюдение до и во время лечения препаратом Ретровир.

Пациенты с нарушением функции почек

При тяжелых нарушениях функции почек рекомендуемая доза Ретровира раствора для инфузий составляет 1 мг/кг 3–4 раза в сутки, что соответствует рекомендованной суточной дозе 300–400 мг в сутки при приеме внутрь для пациентов данной группы и биодоступности 60-70%. В зависимости от реакции со стороны периферической крови и клинического эффекта может потребоваться дальнейшая коррекция дозы. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают значимого влияния на выведение зидовудина, однако ускоряют выведение глюкуронидного метаболита.

Для пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, рекомендуемая доза Ретровира составляет 100 мг каждые 6–8 часов (см. раздел *Фармакокинетика*).

Пациенты с нарушением функции печени

Данные, полученные у больных с циррозом печени, свидетельствуют о том, что у пациентов с печеночной недостаточностью может происходить кумуляция зидовудина из-за пониженной глюкуронизации, в связи с этим, может потребоваться коррекция дозы. Однако ограниченные данные не позволяют сформулировать четкие рекомендации по режиму дозирования. Если мониторинг концентрации зидовудина в плазме невозможно, то врачу следует обращать особое внимание на клинические признаки непереносимости препарата и при необходимости провести коррекцию дозы и/или увеличить интервал между введениями доз.

Пациенты с нежелательными реакциями со стороны кроветворной системы

Адекватная коррекция режима дозирования — уменьшение дозы или отмена препарата Ретровир может потребоваться у пациентов при нежелательных реакциях со стороны системы кроветворения, в случае снижения уровня гемоглобина до 7,5–9,0 г/дл (4,65–5,59 ммоль/л) или количества лейкоцитов до $0,75-1,0 \times 10^9/\text{л}$ (см. раздел *Противопоказания и Особые указания*).

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду

Доказана эффективность нижеследующих режимов дозирования препарата Ретровир (см. раздел *Беременность и лактация*):

Во время родов и родоразрешения необходимо применять препарат Ретровир раствор для инфузий внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела в течение часа, с последующей непрерывной внутривенной инфузией в дозе 1 мг/кг/час до пережатия пуповины.

Детям, которые неспособны принимать пероральные формы, необходимо вводить препарат Ретровир раствор для инфузий внутривенно в дозе 1,5 мг/кг массы тела в течение получаса каждые 6 часов.

Инструкции по использованию и обращению

Ретровир раствор для инфузий необходимо развести перед введением.

Поскольку в препарате Ретровир раствор для инфузий отсутствует антимикробный консервант, разведение следует проводить в условиях полной асептики, непосредственно перед введением, неиспользованную часть раствора во флаконе следует уничтожить.

Необходимую дозу раствора Ретровира добавляют в 5% в/о раствор глюкозы для внутривенного введения, чтобы конечная концентрация зидовудина была равной 2 мг/мл или 4 мг/мл. Полученный раствор перемешивают. Раствор остается химически и физически стабильным в течение 48 часов при температуре от 5°C до 25°C.

При помутнении раствора до, во время или после разведения его следует уничтожить.

Побочные действия

Нежелательные реакции, возникающие при лечении Ретровиром, одинаковые у детей и взрослых.

Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$).

Со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения и лейкопения.

Эти побочные эффекты чаще возникают при использовании высоких доз зидовудина (1200–1500 мг в сутки), у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения) и, в частности, у пациентов с числом клеток CD4^+ менее 100 в 1 мм^3 . У некоторых пациентов необходимо снижать дозу зидовудина вплоть до отмены (см. раздел *Особые указания*). Нейтропения возникает чаще у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, уровень гемоглобина и уровень витамина B_{12} в сыворотке снижены в момент начала лечения зидовудином.

Нечасто: тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга).

Редко: истинная эритроцитарная аплазия.

Очень редко: апластическая анемия.

Со стороны обмена веществ и питания

Часто: гиперлактатемия.

Редко: лактацидоз (см. раздел *Особые указания*), анорексия.

Перераспределение / накопление жировой ткани (см. раздел *Особые указания*). Частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Нарушения психики

Редко: тревога и депрессия.

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: головокружение.

Редко: бессонница, парестезии, сонливость, снижение умственной активности, судороги.

Со стороны сердца

Редко: кардиомиопатия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Редко: кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: рвота, боль в животе и диарея.

Нечасто: метеоризм.

Редко: пигментация слизистой оболочки полости рта, извращение вкуса, диспепсия, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение уровней печеночных ферментов и билирубина.

Редко: поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь и зуд.

Редко: пигментация ногтей и кожи, крапивница и потливость.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: миалгия.

Нечасто: миопатия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: учащенное мочеиспускание.

Со стороны половых органов и молочной железы

Редко: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: общее недомогание.

Нечасто: лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения.

Редко: озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром.

Данные, полученные в ходе плацебо контролируемых и открытых клинических исследований пероральных форм Ретровира, демонстрируют, что после нескольких недель терапии частота возникновения тошноты и других наиболее распространенных клинических побочных реакций уменьшается.

Опыт применения Ретровира в виде раствора для внутривенных инфузий свыше 2 недель ограничен, хотя некоторые пациенты получали лечение вплоть до 12 недель. Наиболее частыми побочными реакциями при этом являлись анемия, нейтропения и лейкопения. Местные реакции возникали нечасто.

Нежелательные реакции, возникающие при применении Ретровира для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду.

В ходе плацебо контролируемого исследования (ACTG 076) беременные женщины хорошо переносили Ретровир в рекомендованных дозах для данного показания. Клинические побочные реакции и отклонения в результатах лабораторных исследований были сходными в группе зидовудина и в группе плацебо.

В ходе этого же исследования у младенцев в группе зидовудина наблюдалось незначительное снижение содержания гемоглобина по сравнению с группой плацебо, которое, однако, не требовало проведения гемотрансфузий. Анемия проходит через 6 недель после завершения терапии Ретровиром. Другие клинические побочные реакции и отклонения в результатах лабораторных исследований были сходными в группе зидовудина и в группе плацебо. Отдаленные результаты, позволяющие судить о внутриутробном воздействии препарата и воздействии на ребенка, не известны.

Противопоказания

- Применение препарата Ретровир противопоказано пациентам с повышенной чувствительностью к зидовудину или любому другому компоненту препарата в анамнезе.
- Применение препарата Ретровир противопоказано пациентам с тяжелой нейтропенией (число нейтрофилов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$) или анемией (уровень гемоглобина менее 7,5 г/дл, или 4,65 ммоль/л) (см. раздел *Особые указания*).

Лекарственные взаимодействия

Зидовудин элиминируется преимущественно посредством печеночного метаболизма до неактивного глюкуронида. Препараты с преимущественным печеночным метаболизмом, особенно посредством глюкуронизации, потенциально могут угнетать метаболизм зидовудина. Ниже перечислены некоторые лекарственные средства, представляющие классы препаратов, которые необходимо применять с осторожностью на фоне терапии препаратом Ретровир.

Атоваквон

Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику атоваквона. Однако фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что атоваквон снижает степень метаболизма зидовудина до его глюкуронида (в равновесном состоянии AUC зидовудина увеличивается на 33%, максимальная концентрация в плазме глюкуронида снижается на 19%). При назначении зидовудина в дозах от 500–600 мг/сутки и сопутствующего 3-недельного курса лечения острой пневмоцистной пневмонии атоваквоном увеличение частоты побочных реакций, связанных с повышенной концентрацией зидовудина в плазме, маловероятно. При необходимости более длительного сочетанного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Кларитромицин

Всасывание зидовудина снижается при одновременном приеме таблеток кларитромицина. Интервал между приемами зидовудина и кларитромицина должен составлять не менее 2 часов.

Ламивудин

Наблюдается умеренное повышение C_{\max} (28%) при одновременном применении с ламивудином, однако, общая экспозиция (AUC) при этом не изменяется. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

Фенитоин

У некоторых пациентов, получавших зидовудин в сочетании с фенитоином, было выявлено снижение концентрации фенитоина в крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости контролировать концентрации фенитоина в крови у пациентов, которые одновременно принимают препарат Ретровир и фенитоин.

Пробенецид

По некоторым данным, пробенецид увеличивает средний период полувыведения зидовудина и AUC в результате угнетения образования глюкуронида. В присутствии пробенецида снижается почечная экскреция глюкуронида и, возможно, самого зидовудина.

Рифампицин

Ограниченные данные показывают, что при сочетанном приеме зидовудина и рифампицина уменьшается AUC зидовудина на $48 \pm 34\%$. Однако клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

Ставудин

Зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилирования ставудина при их одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется совместное применение ставудина и препарата Ретровир.

Другие препараты

Другие препараты, включая помимо прочего аспирин, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон и изопринозин, могут изменять метаболизм зидовудина в результате конкурентного ингибирования процесса глюкуронизации или непосредственного подавления микросомального метаболизма зидовудина. Перед назначением этих препаратов в сочетании с препаратом Ретровир, особенно для длительного лечения, необходимо оценить возможные лекарственные взаимодействия.

Одновременное применение, особенно для терапии острых состояний, зидовудина и потенциально нефротоксичных или миелосупрессивных препаратов (например, системное введение пентамидина, дапсона, пириметамина, ко-тримоксазола, амфотерицина, флуцитозина, ганцикловира, интерферона, винкристина, винбластина и доксорубицина) также может повышать риск побочных эффектов зидовудина. При одновременном назначении препарата Ретровир и любого из этих препаратов следует тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели и при необходимости снижать дозу одного или нескольких препаратов.

Так как у некоторых пациентов, несмотря на прием препарата Ретровир, могут развиваться оппортунистические инфекции, может потребоваться назначение дополнительной антимикробной терапии с целью их профилактики. Для такой профилактики применяют ко-тримоксазол, пентамидин в форме аэрозоля, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии выраженного увеличения частоты побочных эффектов зидовудина при его применении одновременно с этими препаратами.

Особые указания

Пациенты должны быть информированы об опасности одновременного применения Ретровира с препаратами безрецептурного отпуска (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*).

Пациентов следует проинформировать о том, что применение Ретровира не предотвращает заражение ВИЧ через сексуальный контакт или инфицированную кровь. Необходимы соответствующие меры безопасности.

Ретровир не излечивает от ВИЧ-инфекции, и у пациентов сохраняется риск развития оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований, что связано с подавлением иммунитета. Хотя Ретровир снижает риск развития оппортунистических инфекций, данные по риску развития новообразований, в том числе лимфом, на фоне применения препарата ограничены. Имеющиеся данные по пациентам, находящимся на лечении на поздних стадиях ВИЧ, показывают, что риск развития лимфомы согласуется с наблюдаемыми показателями у пациентов, не получающих лечение. У больных с ранней стадией ВИЧ на длительном лечении риск развития лимфомы неизвестен.

Беременные женщины, предполагающие применение Ретровира во время беременности для профилактики передачи ВИЧ плоду, должны быть информированы о риске заражения плода, несмотря на проводимую терапию.

Нежелательные реакции со стороны системы кроветворения

Анемия (обычно наблюдается через 6 недель от начала применения Ретровира, но иногда может развиваться раньше), нейтропения (обычно развивается через 4 недели от начала лечения Ретровиром, но иногда возникает раньше) и лейкопения (обычно вторичного характера вследствие нейтропении) могут 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.

Во время лечения Ретровиром в виде раствора для инфузий следует тщательно контролировать гематологические показатели. Как правило, необходимо контролировать анализы крови не реже одного раза в неделю.

Если содержание гемоглобина уменьшается до 7,5-9,0 г/дл (4,65-5,59 ммоль/л) или количество нейтрофилов снижается до $0,75-1,0 \times 10^9$ /л, суточная доза Ретровира 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 Ретровир в уменьшенной дозе может быть назначен повторно. Опыт применения Ретровира в виде раствора для внутривенных инфузий свыше 2 недель ограничен. Несмотря на снижение дозы Ретровира, при выраженной анемии могут потребоваться гемотранфузии (см. раздел *Противопоказания*).

Лактацидоз /выраженная гепатомегалия со стеатозом

Имеются сообщения о развитии лактацидоза, выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов или их комбинации, включая зидовудин. Подобные явления отмечались, главным образом, у женщин.

Клиническими признаками развивающегося лактацидоза являются общая слабость, анорексия, стремительная необъяснимая потеря веса, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта и органов дыхания (одышка и тахипноэ).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ретровир пациентам, в особенности тем, у которых имеются факторы риска поражения печени. Применение препарата следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактацидоза с гепатитом или без него (к которым относятся гепатомегалия и стеатоз, даже в отсутствие значительного повышения активности аминотрансфераз).

Липодистрофия

У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, может наблюдаться перераспределение и/или накопление подкожно-жировой клетчатки, включая ожирение по центральному типу, дорсоцервикальное отложение жира («горб буйвола»), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение концентрации липидов в сыворотке и концентрации глюкозы в крови, как по отдельности, так и совместно (см. раздел *Побочные реакции*).

Хотя все препараты из классов ингибиторов протеазы ВИЧ и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) могут вызывать одну или несколько из перечисленных выше нежелательных реакций, связанных с общим синдромом, который часто называют липодистрофией, накопленные данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти нежелательные реакции.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию: например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно синергичную роль в развитии данного осложнения.

Отдаленные последствия этих нежелательных реакций пока неизвестны.

Во время клинического обследования следует обращать внимание на признаки перераспределения подкожно-жировой клетчатки. Необходимо внимательно следить за концентрацией липидов в сыворотке и концентрацией глюкозы в крови. При нарушении липидного обмена назначают соответствующее лечение.

Синдром восстановления иммунитета

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент начала антиретровирусной терапии, проведение такой терапии может привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита С

Сообщалось о нарастании рибавирин-индуцированной анемии у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих одновременно терапию зидовудином, но точный механизм этого явления неизвестен. Поэтому не рекомендуется сочетанное применение рибавирин и зидовудина. Следует сменить режим антиретровирусной терапии, применяя схему, не содержащую зидовудин, особенно у пациентов с зидовудин-индуцированной анемией в анамнезе.

Аллергия на латекс

Резиновая пробка флаконов Ретровира раствора для инфузий содержит сухой латексный каучук природного происхождения, который может вызывать аллергические реакции у пациентов, чувствительных к латексу.

Применение в период беременности и лактации

Фертильность

Нет данных о влиянии Ретровира на фертильность женщин. У мужчин прием Ретровира не влияет на количество, морфологию и подвижность сперматозоидов.

Беременность

Зидовудин проникает через плаценту у людей (см. раздел *Фармакокинетика*). Ранее 14-й недели гестации Ретровир можно применять только в случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода (см. раздел *Доклинические данные по безопасности*).

Имеются сообщения о незначительном, преходящем повышении концентрации лактата в сыворотке крови, которое может быть обусловлено дисфункцией митохондрий у новорожденных и младенцев, подвергавшихся внутриутробной или перинатальной экспозиции нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Клиническая значимость преходящего повышения концентрации лактата в сыворотке крови неизвестна. Имеются очень редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадков и прочих неврологических нарушений. Тем не менее, причинно-следственная связь между данными явлениями и внутриутробной или перинатальной экспозицией нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы не установлена. Эти данные не влияют на настоящие рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных по профилактике вертикального пути передачи ВИЧ.

Профилактика передачи ВИЧ от матери плоду

В ходе исследования АСТG 076 при применении Ретровира беременными женщинами после 14 недель гестации с последующим назначением его новорожденным было продемонстрировано значительное снижение частоты передачи ВИЧ от матери плоду (частота возникновения инфекции при использовании плацебо — 23% по сравнению с частотой при использовании зидовудина — 8%). Терапию препаратом Ретровир капсулы начинали с 14 по 34 неделю беременности и продолжали до начала родов. Во время родов и родоразрешения женщинам внутривенно вводили Ретровир. Новорожденные получали препарат Ретровир перорально до 6-недельного возраста. Детям, которые были неспособны принимать пероральные формы, препарат Ретровир вводили внутривенно. Отдаленные последствия применения Ретровира у детей, получавших его во внутриутробном или неонатальном периодах, неизвестны. Основываясь на результатах исследований канцерогенности/мутагенности на животных, нельзя полностью исключить возможность канцерогенного влияния на человека (см. раздел *Доклинические данные по безопасности*). Значимость этих наблюдений как для инфицированных, так и неинфицированных младенцев, подвергшихся воздействию зидовудина, неизвестна. Однако беременные женщины, для которых рассматривается вопрос о назначении терапии препаратом Ретровир в период беременности, должны быть проинформированы об этом.

Лактация

По мнению экспертов, всем ВИЧ-инфицированным матерям следует по возможности отказаться от грудного вскармливания во избежание передачи ВИЧ ребенку. В условиях, когда искусственное вскармливание невозможно, следует придерживаться местных официальных руководящих принципов по лактации и терапии при рассмотрении возможности грудного вскармливания во время антиретровирусной терапии.

После приема разовой дозы 200 мг зидовудина ВИЧ-инфицированной женщиной, средняя концентрация зидовудина была одинаковой в материнском молоке и сыворотке. В других исследованиях после приема повторных пероральных доз 300 мг зидовудина два раза в сутки (либо как единое целое либо в виде препаратов Комбивир™ или Тризивир) соотношение материнская плазма/грудное молоко колебалось в диапазоне от 0,4 до 3,2 для зидовудина. Средние сывороточные концентрации зидовудина у детей составляли 24 нг/мл в одном исследовании, и были ниже предела обнаружения (30 нг/мл) в другом исследовании. Внутриклеточные уровни зидовудина трифосфата (активный метаболит зидовудина) у младенцев на грудном вскармливании не измерялись, поэтому клиническая значимость сывороточных концентраций измеренного исходного соединения неизвестна.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами или когнитивные навыки

Не проводилось изучения влияния зидовудина на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Фармакологические свойства препарата свидетельствуют о низкой вероятности такого влияния. Тем не менее, следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов зидовудина.

Ретровир раствор для инфузий, как правило, применяется для стационарных больных, и информация о возможности управлять и работать с механизмами не применима.

Передозировка

Симптомы и признаки

Каких-либо специфических симптомов или признаков не выявлено при острой передозировке зидовудина кроме тех, которые перечислены в разделе *«Побочные действия»*, а именно чувство усталости, головная боль, рвота, очень редко сообщалось об изменениях со стороны показателей крови. Имеется одно сообщение о передозировке неизвестным количеством зидовудина, когда концентрация зидовудина в крови превышала в 16 раз обычную терапевтическую концентрацию, тем не менее, при этом клинические, биохимические или гематологические симптомы отсутствовали.

Пяти пациентам были назначены максимальные дозы вплоть до 7,5 мг/кг инфузионно каждые 4 часа в течение 2 недель. У одного пациента наблюдалось беспокойство, в то время как у оставшихся 4 пациентов не развились никакие нежелательные реакции.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента для своевременного выявления признаков интоксикации (см. раздел *Побочные действия*) и проводить стандартную поддерживающую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не обладают высокой эффективностью для удаления зидовудина из организма, но усиливают выведение его метаболита глюкуронида.

Форма выпуска

Раствор для инфузий по 200 мг/20 мл во флаконе нейтрального темного стекла, закупоренного резиновой пробкой и обжатый алюминиевой крышкой с предохранительным пластмассовым колпачком.

По 5 флаконов в пластмассовой контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

36 месяцев

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения:

GlaxoSmithKline Export Limited
980 Great West Road, Brentford,
Middlesex, TW8 9GS
UK

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед
980 Грейт Вест Род, Брентфорд,
Мидлсекс, TW8 9GS
Великобритания

Производитель:

Glaxo Operations UK Limited
Harmire Road
Barnard Castle
Durham
DL12 8DT
United Kingdom

Глаксо Оперэйшенс ЮК Лимитед
Хармайр Род
Барнард-Касл
Дарем
DL12 8DT
Великобритания

РЕТРОВИР является торговой маркой группы компаний ViiV Healthcare.

©2016 группа компаний ViiV Healthcare. Все права защищены.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ООО «NOVOTEK»

100084, г. Ташкент, ул. Ниязбек йули, 2.

Городской телефон: +99871 1206035

Мобильный телефон: +99899 8955556, +99890 3280128

Факс: +99871 1207306; Электронная почта: ved@novotek.uz