

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕТРОВИР® / RETROVIR

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Ретровир®.

Международное непатентованное название / группировочное название: зидовудин.

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь.

Описание: прозрачный, светло-желтый раствор с характерным клубничным запахом.

СОСТАВ

В 5 мл раствора содержится:

Действующее вещество: зидовудин 50,0 мг

Вспомогательные вещества: сироп декстрозы гидрогенизированной 3,2 г, глицерин 50 мг, лимонная кислота моногидрат 19,15 мг (что соответствует лимонной кислоте безводной 17,5 мг), натрия бензоат 10,0 мг, натрия сахаринат 10,0 мг, ароматизатор клубничный 37,5 мкл, ароматизатор белый сахар 12,5 мкл, вода очищенная до 5 мл.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: J05AF01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Зидовудин – противовирусный препарат, аналог тимидина, высокоактивный в отношении ретровирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Зидовудин подвергается фосфорилированию как в инфицированных, так и в интактных клетках с образованием монофосфата посредством клеточной тимидинкиназы. Последующее фосфорилирование зидовудина-монофосфата до зидовудина-дифосфата, а затем до зидовудина-трифосфата катализируется клеточной тимидилаткиназой и неспецифическими киназами соответственно.

Зидовудина-трифосфат действует как ингибитор и субстрат для вирусной обратной транскриптазы. Образование провирусной ДНК блокируется встраиванием зидовудина-трифосфата в ее цепь, что приводит к обрыву цепи. Конкуренция зидовудина-трифосфата за обратную транскриптазу ВИЧ примерно в 100 раз сильнее, чем за клеточную α -полимеразу ДНК человека.

Зидовудин действует аддитивно или синергично с большим количеством антиретровирусных препаратов, таких, как ламивудин, диданозин, α -интерферон, подавляя репликацию ВИЧ в культуре клеток.

Развитие резистентности к аналогам тимидина (зидовудин – один из них) происходит в результате постепенного накопления специфических мутаций в 6 позициях (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинированных мутаций в позициях 41 и 215 или накопления, по крайней мере, 4 из 6 мутаций. Мутации не вызывают перекрестную резистентность к другим нуклеозидам, что позволяет применять для лечения ВИЧ-инфекции другие 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 чувствительности к зидовудину *in vitro* изолятов ВИЧ наблюдалось при длительном лечении ВИЧ-инфекции зидовудином.

В настоящее время связь между чувствительностью к зидовудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии не изучена.

Исследования *in vitro* зидовудина в комбинации с ламивудином показали, что зидовудин - резистентные изоляты вируса становятся чувствительными к зидовудину при одновременном приобретении резистентности к ламивудину. Клинические исследования продемонстрировали тот факт, что применение зидовудина в комбинации с ламивудином задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов вируса у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию.

Фармакокинетика

Всасывание

Зидовудин хорошо всасывается после перорального приема, биодоступность составляет 60-70 %. Средние значения концентраций в равновесном состоянии максимальная ($C_{ss \max}$) и минимальная ($C_{ss \min}$) в плазме при приеме 5 мг/кг зидовудина каждые 4 часа составляли 7,1 и 0,4 мкмоль соответственно (или 1,9 и 0,1 мкг/мл).

Распределение

Связывание с белками плазмы крови относительно низкое, составляет 34-38 %.

Зидовудин проникает в спинномозговую жидкость, плаценту, амниотическую жидкость, кровь плода, сперму и грудное молоко.

Метаболизм

5'-глиукуронид зидовудина является основным конечным метаболитом зидовудина, определяется и в плазме, и в моче и составляет примерно 50-80 % от дозы препарата, которая выводится почками.

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 сходны с таковыми у взрослых.

Зидовудин хорошо всасывается из кишечника, биодоступность составляет 60-74 % со средним значением 65 %. После приема доз зидовудина 120 мг/м² в виде раствора для приема внутрь и 180 мг/м² максимальная равновесная концентрация составляла 4,45 мкмоль (1,19 мкг/мл) и 7,7 мкмоль (2,06 мкг/мл) соответственно.

Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что глюкуронизация зидовудина у новорожденных и детей грудного возраста снижена, что приводит к увеличению биодоступности. Снижение клиренса и более продолжительный период полувыведения регистрируются у детей грудного возраста младше 14 дней, затем фармакокинетические параметры становятся сходными с таковыми у взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика зидовудина у пациентов старше 65 лет не изучена.

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 5'- глюкуронида зидовудина, однако признаков токсического действия при этом не выявляется. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на выведение зидовудина, в то же время выведение 5'- глюкуронида зидовудина усиливается.

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности может наблюдаться кумуляция зидовудина в следствие снижения глюкуронизации, что требует коррекции дозы препарата.

Беременность

Фармакокинетические параметры зидовудина у беременных женщин не изменяются, признаков кумуляции зидовудина не отмечается.

Концентрация зидовудина в плазме у детей при рождении такая же, как у их матерей во время родов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение ВИЧ-инфекции, в составе комбинированной терапии.
- Лечение ВИЧ-инфекции у беременных женщин для снижения частоты трансплацентарной передачи ВИЧ от матери плоду.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к зидовудину или любому другому компоненту препарата;
- Нейтропения (число нейтрофилов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$);
- Снижение содержания гемоглобина (менее 75 г/л или 4,65 ммоль/ л).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Пациенты пожилого возраста.
- Угнетение костномозгового кроветворения.
- Анемия.
- Тяжелая печеночная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность

Зидовудин проникает через плаценту. Ретровир® можно применять ранее 14 недель беременности только, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Профилактика передачи ВИЧ от матери плоду

Применение препарата Ретровир® после 14 недель беременности с последующим назначением его у новорожденных, приводит к снижению частоты вертикальной передачи ВИЧ.

Отдаленные последствия применения препарата Ретровир® у детей, получивших его во внутриутробном или неонатальном периодах, неизвестны. Нельзя полностью исключить возможность канцерогенного влияния. Беременные женщины должны быть об этом информированы.

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

Лактация

Во время приема препарата Ретровир® женщины не должны кормить грудью.

Влияние на детородную функцию

Нет данных о влиянии препарата Ретровир® на детородную функцию женщин. У мужчин прием препарата Ретровир® не влияет на состав спермы, морфологию и подвижность сперматозоидов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Взрослые и подростки с массой тела не менее 30 кг:

Рекомендуемая доза составляет 500 или 600 мг в сутки, разделенные на два приема, в составе комбинированной терапии. Доза в 1000 мг в сутки, разделенная на несколько приемов применялись в рамках клинических исследований. Эффективность доз в диапазоне ниже 1000 мг/сут для лечения или профилактики ассоциированной с ВИЧ-инфекцией неврологической дисфункции неизвестна.

Дети

Дети с массой тела не менее 9 кг, но менее 30 кг:

Рекомендуемая доза составляет 18 мг/кг/сут, разделенная на два приема, в составе комбинированной терапии. Эффективность доз в диапазоне ниже 720 мг/м²/сут (примерно 18 мг/сут) для лечения ассоциированной с ВИЧ-инфекцией неврологической дисфункции неизвестна. Максимальная суточная доза не должна превышать 600 мг, разделенная на два приема.

Дети с массой тела не менее 4 кг, но менее 9 кг:

Рекомендуемая доза составляет 24 мг/кг/сут, разделенная на два приема, в составе комбинированной терапии.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

При тяжелых нарушениях функции почек рекомендуемая доза препарата Ретровир® составляет 300-400 мг в сутки. 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 5'- глюкуронида зидовудина.

Для пациентов с конечной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, рекомендуемая доза препарата Ретровир® составляет 100 мг каждые 6-8 часов.

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 снижения глюкуронизации, в связи с этим, может потребоваться коррекция дозы. 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 введением доз.

Коррекция дозы при нежелательных реакциях со стороны системы кроветворения

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 75-90 г/л (4,65-5,59 ммоль/л) или количества лейкоцитов до $0,75-1,0 \times 10^9/л$.

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду

Была показана эффективность следующих 2 схем профилактики для **беременных женщин**:

- Беременным женщинам, начиная с 14 недель беременности, рекомендуется назначать Ретровир® внутрь до начала родов в дозе 500 мг/сутки (100 мг 5 раз в сутки). Во время родов Ретровир® вводится внутривенно до момента пережатия пуповины.

- Беременным женщинам, начиная с 36 недель беременности, рекомендуется назначать Ретровир® в дозе 600 мг/сут (по 300 мг два раза в сутки) внутрь до начала родов. Затем каждые 3 часа по 300 мг препарата Ретровир® внутрь от начала родов до родоразрешения.

Новорожденным показано назначение препарата Ретровир® в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 6 часов, начиная с первых 12 часов после рождения и продолжая до возраста 6 недель. Новорожденным, которые не могут принимать раствор препарата Ретровир® внутрь, необходимо назначение препарата Ретровир® внутривенно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и постмаркетингового наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных явлений

Со стороны кроветворения и лимфатической системы:

Часто: анемия (которая может потребовать гемотрансфузий), нейтропения и лейкопения. Частота развития нейтропении возрастает у пациентов, у которых наблюдалось снижение количества нейтрофилов, содержания гемоглобина и витамина В₁₂ в сыворотке в начале лечения.

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: молочнокислый ацидоз, анорексия. Перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки (развитие этого явления зависит от многих факторов, в том числе, от комбинации антиретровирусных препаратов).

Со стороны центральной и периферической нервной системы:

Очень часто: головная боль.

Часто: головокружение.

Редко: бессонница, парестезии, сонливость, снижение скорости мышления, судороги.

Со стороны психической сферы:

Редко: тревога, депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Редко: кардиомиопатия.

Со стороны дыхательной системы, и органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: одышка.

Редко: кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота.

Часто: рвота, боли в животе, диарея.

Нечасто: метеоризм.

Редко: пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия.

Со стороны печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы:

Часто: повышение уровня билирубина и активности ферментов печени.

Редко: нарушения функции печени, такие как тяжелая гепатомегалия со стеатозом; панкреатит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

Нечасто: сыпь, кожный зуд.

Редко: пигментация ногтей и кожи, крапивница, повышенное потоотделение.

Со стороны костно-мышечной системы:

Часто: миалгии.

Нечасто: миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы:

Редко: учащенное мочеиспускание.

Со стороны эндокринной системы:

Редко: гинекомастия.

Общие и местные реакции:

Часто: недомогание.

Нечасто: лихорадка, генерализованный болевой синдром, астения.

Редко: озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром.

Нежелательные реакции, возникающие при применении препарата Ретровир® для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду.

Беременные женщины хорошо переносят Ретровир® в рекомендованных дозах. У детей наблюдается снижение содержания гемоглобина, которое, однако, не требует проведения гемотрансфузий. Анемия исчезает через 6 недель после завершения терапии препаратом Ретровир®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Возможны чувство усталости, головная боль, рвота; очень редко – изменения 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. При применении максимальных доз 7,5 мг/кг массы тела инфузионно каждые 4 часа в течение 2 недель у одного из 5 пациентов наблюдалось беспокойство, у оставшихся 4 пациентов не развивалось никаких реакций.

Лечение

Симптоматическая терапия и поддерживающая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ не обладают высокой эффективностью для удаления зидовудина из организма, но усиливают выведение его метаболита – 5'- глюкуронида зидовудина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Зидовудин преимущественно выводится в виде неактивного метаболита, представляющего собой глюкуронидный конъюгат, образующийся в печени. Препараты, имеющие сходный путь выведения потенциально могут ингибировать метаболизм зидовудина.

Зидовудин применяется в комбинированной антиретровирусной терапии вместе с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и препаратами из других групп (ингибиторами протеазы, нунуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы).

Перечень взаимодействий, перечисленных ниже, не следует считать исчерпывающим, однако они характерны для препаратов, которые требуют осторожного применения вместе с зидовудином.

Атоваквон: зидовудин не влияет на фармакокинетические параметры атоваквона. Атоваквон замедляет трансформацию зидовудина в глюкуронидное производное (AUC зидовудина в равновесном состоянии увеличивается на 33 % и максимальные концентрации глюкуронида уменьшаются на 19 %). Маловероятно изменение профиля безопасности зидовудина в дозах зидовудина 500 или 600 мг/сутки при сочетанном применении с атоваквоном в течение трех недель. При необходимости более длительного сочетанного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Кларитромицин: уменьшает всасывание зидовудина. Перерыв между дозированием должен составлять не менее 2 часов.

Ламивудин: наблюдается умеренное повышение максимальной концентрации зидовудина (C_{\max} до 28 %) при одновременном применении с ламивудином, однако, общая экспозиция (AUC) при этом не изменяется. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

Фенитоин: при одновременном применении препарата Ретровир® с фенитоином снижается концентрация последнего в плазме крови, следует контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови при применении этой комбинации.

Пробенецид: снижает глюкуронизацию и увеличивает средний период полувыведения и AUC зидовудина. Выведение почками глюкуронида и самого зидовудина снижается в присутствии пробенецида.

Рифампицин: комбинация препарата Ретровир® с рифампицином приводит к снижению AUC для зидовудина на $48 \% \pm 34 \%$, однако клиническое значение этого изменения не известно.

Ставудин: зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование ставудина. Таким образом, не рекомендуется применять ставудин одновременно с зидовудином.

Другие: ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, изопринозин могут нарушать метаболизм зидовудина путем конкурентного ингибирования глюкуронизации или прямого подавления микросомального метаболизма в печени. К возможности применения этих препаратов в комбинации с препаратом Ретровир®, особенно для длительной терапии, следует подходить с осторожностью.

Комбинация препарата Ретровир®, особенно при неотложной терапии, с потенциально нефротоксическими и миелотоксическими препаратами (например, пентамидином, дапсоном, пириметамином, ко-тримоксазолом, амфотерицином, флуцитозином, ганцикловиром, интерфероном, винкристином, винбластином, доксорубицином)

повышает риск развития нежелательных реакций на Ретровир®. Необходимо наблюдение за функцией почек и формулой крови; при необходимости снижают дозы препаратов.

Поскольку у некоторых пациентов, даже несмотря на терапию препаратом Ретровир®, могут развиваться оппортунистические инфекции, назначение профилактической антимикробной терапии должно быть рассмотрено. Такая профилактика включает ко-тримоксазол, пентамидин в аэрозоле, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные, полученные в ходе клинических исследований, не выявили существенного повышения риска развития нежелательных реакций при совместном применении препарата Ретровир® с этими препаратами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

Пациенты должны быть информированы об опасности одновременного применения препарата Ретровир® с препаратами безрецептурного отпуска и о том, что применение препарата Ретровир® не предотвращает заражение ВИЧ через сексуальный контакт или инфицированную кровь. Необходимы соответствующие меры безопасности.

Экстренная профилактика при вероятном заражении

Согласно международным рекомендациям, при вероятном контакте с ВИЧ-инфицированным материалом (кровь, другие жидкости), необходимо срочно в течение 1-2 часов от момента заражения назначить комбинированную терапию препаратами Ретровир® и Эпивир. В случае высокого риска заражения в схему лечения должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеазы. Профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить развитие сероконверсии.

Симптомы, которые принимают за побочные реакции терапии препарата Ретровир®, могут быть проявлением основного заболевания или реакцией на прием других препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции. Взаимосвязь между развившимися симптомами и действием препарата Ретровир® часто очень трудно установить, особенно при развернутой клинической картине ВИЧ-инфекции. В таких случаях возможно снижение дозы препарата или его отмена.

Ретровир® не излечивает от ВИЧ-инфекции, и у пациентов сохраняется риск развития развернутой картины болезни с подавлением иммунитета и возникновением оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований. При СПИДе

Ретровир® снижает риск развития оппортунистических инфекций, но не снижает риск развития лимфом.

Нежелательные реакции со стороны системы кроветворения

Анемия (обычно наблюдается через 6 недель от начала применения препарата Ретровир®, но иногда может развиваться раньше), нейтропения (обычно развивается через 4 недели от начала лечения препаратом Ретровир®, но иногда возникает раньше), лейкопения могут встречаться у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции, получающих Ретровир®, особенно в высоких дозах (например, 1200 мг-1500 мг/сут в рамках клинических исследований), и имеющих сниженное костномозговое кроветворение до начала лечения.

Во время приема препарата Ретровир® у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции необходимо контролировать анализы крови не реже одного раза в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем ежемесячно. В ранней стадии СПИДа (когда костномозговое кроветворение еще в пределах нормы) нежелательные реакции со стороны системы кроветворения развиваются редко, поэтому анализы крови выполняются реже в зависимости от общего состояния пациента один раз в 1-3 месяца.

Если содержание гемоглобина уменьшается до 75-90 г/л (4,65-5,59 ммоль/л), количество нейтрофилов снижается до $0,75-1,0 \times 10^9$ /л, суточная доза препарата Ретровир® должна быть уменьшена до восстановления показателей крови или Ретровир® отменяется на 2-4 недели до восстановления показателей крови. Обычно картина крови нормализуется через 2 недели, после чего Ретровир® в уменьшенной дозе может быть назначен повторно. Несмотря на снижение дозы препарата Ретровир®, при выраженной анемии могут потребоваться гемотрансфузии.

Лучевая терапия усиливает миелосупрессивное действие зидовудина.

Молочнокислый ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

Эти осложнения могут иметь фатальный исход как при монотерапии препаратом Ретровир®, так и при применении препарата Ретровир® в составе многокомпонентной терапии. Клиническими признаками этих осложнений могут быть слабость, анорексия, неожиданная потеря в весе, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, респираторные симптомы (одышка и тахипноэ).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, особенно с факторами риска заболеваний печени. Риск развития данных осложнений возрастает у женщин. Ретровир® следует отменить во всех случаях появления клинических или лабораторных признаков молочнокислого ацидоза или гепатотоксичности (которая может

включать гепатомегалию со стеатозом даже в отсутствие повышения уровня трансаминаз).

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки

Перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки, включая центральное ожирение, увеличение жирового слоя на задней поверхности шеи («горб буйвола»), уменьшение жирового слоя на периферии, на лице, увеличение груди, повышение сывороточных липидов и сахара в крови было отмечено как в комплексе, так и в отдельности у некоторых пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию.

До настоящего времени все препараты из класса ингибиторов протеазы (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) ассоциировались с одним или более специфическими нежелательными явлениями, связанными с общим синдромом, часто называемым липодистрофией. Однако, данные показывают наличие различий в риске развития данного синдрома между конкретными представителями терапевтических классов.

В дополнение, синдром липодистрофии имеет мультифакторную этиологию; например такие факторы, как стадия ВИЧ-инфекции, старший возраст и продолжительность антиретровирусной терапии, играют важную, возможно потенцирующую роль.

Долгосрочные последствия данного явления в настоящее время неизвестны.

Клиническое обследование должно включать физический осмотр для оценки наличия перераспределения подкожно-жировой клетчатки. Следует рекомендовать исследование уровня сывороточных липидов и сахара в крови. Липидные нарушения следует лечить в соответствии с клиническими показаниями.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ), возможно обострение воспалительного процесса на фоне асимптоматической или резидуальной оппортунистической инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно такие реакции были описаны в первые недели или месяцы начала АРТ. Наиболее значимые примеры это цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или фокальная микобактериальная инфекция и пневмоцистная пневмония (*P. carinii*). Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и начинать лечение, когда это необходимо.

Ко-инфекция ВИЧ и вирусный гепатит С

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

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами

Влияние препарата Ретровир® на способность управлять автомобилем/механизмами не изучалось. Однако, неблагоприятное влияние на эти способности маловероятно, исходя из фармакокинетики препарата. Тем не менее, при решении вопроса о возможности управлять автомобилем или движущимися механизмами, следует иметь в виду состояние пациента и возможность развития побочных реакций (головокружение, сонливость, заторможенность, судороги) на Ретровир®.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для приема внутрь, 50 мг/5 мл.

Флакон из жёлтого стекла, закрытый полиэтиленовым колпачком, оснащённым устройством контроля вскрытия. Один флакон вместе с пластмассовым дозирующим шприцем, адаптером и инструкцией помедицинскому применению помещают в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. *После вскрытия флакона: 28 дней.*

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«ГлаксоСмитКляйн Инк.»/ GlaxoSmithKline Ink.

Юридический адрес:

Канада, L5N 6L4, Онтарио, г. Миссиссога, Миссиссога Роад Норт, 7333.
/ 7333, Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, L5N 6L4, Canada

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ В РФ

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Инструкция по использованию дозирующего шприца.

Прилагаемый дозирующий шприц и адаптер предназначены для точного дозирования препарата Ретровир®, раствор для приема внутрь.

1. Снимите крышку с флакона.
2. Вставьте прилагаемый адаптер в горлышко флакона, придерживая флакон
3. Вставьте дозирующий шприц в отверстие адаптера.
4. Переверните флакон.
5. Потянув за поршень дозирующего шприца, отмерьте точное количество первой порции от назначенной Вам полной дозы препарата.
6. Переверните флакон горлышком вверх, извлеките шприц из адаптера.
7. Осторожно поместите шприц в рот, за щеку, проглотите препарат, медленно надавливая на поршень шприца. Не надавливайте на поршень слишком сильно, раствор может попасть в горло и вызвать удушье.
8. Повторите процедуры 3-7, до получения полной дозы.
9. Не оставляйте шприц во флаконе, после использования тщательно промойте дозирующий шприц и адаптер чистой водой.
10. Плотно закройте флакон крышкой.