

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

РЕТРОВИР (RETROVIR)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Торговое название препарата: Ретровир

Международное непатентованное название: зидовудин

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Описание: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или светло-желтый раствор, практически свободный от механических включений.

Состав:

Активное вещество: зидовудин 10 мг/мл

Вспомогательные вещества: кислота хлористоводородная концентрированная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: J05A F01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Процесс фосфорилирования зидовудина осуществляется как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках организма человека, с образованием зидовудина-трифосфата (ТФ), который 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. 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 появления 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 накопления, по крайней мере, 4 из 6 мутаций. Данные мутации (ТАМs) не вызывают перекрестную резистентность ни к каким другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ), что позволяет применять другие НИОТ для дальнейшего лечения ВИЧ-инфекции.

Два вида мутаций приводят к развитию множественной лекарственной резистентности. В одном случае мутации происходят в 62, 75, 77, 116 и 151 кодонах обратной транскриптазы ВИЧ, и во втором случае речь идет о Т69S мутации с вставкой в положение 6-ой пары азотистых оснований, соответствующих 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 наблюдалось при длительном лечении ВИЧ-инфекции данным препаратом. В настоящее время связь между чувствительностью к зидовудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии не изучена. Применение зидовудина в комбинации с ламивудином задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов вируса в том случае, если пациентам ранее не проводилась антиретровирусная терапия.

Фармакокинетика у взрослых

У пациентов, получавших в течение часа инфузию Ретровира в дозе 1-5 мг/кг по 3-6 раз в день, фармакокинетика зидовудина носила дозозависимый характер. Средняя равновесная максимальная ($C_{ss \max}$) и минимальная ($C_{ss \min}$) концентрации зидовудина в плазме у взрослых после инфузии в течение 1 часа по 2,5 мг/кг каждые 4 ч составляли 4,0 и 0,4 мкМ соответственно (или 1,1 и 0,1 мкг/мл).

Связывание зидовудина с белками плазмы 34 - 38%. Средний период полувыведения, средний общий клиренс и объем распределения составили 1,1 часа, 27,1 мл/мин/кг и 1,6 л/кг соответственно. Почечный клиренс зидовудина намного превышает клиренс креатинина, что указывает на его преимущественное выведение с помощью канальцевой секреции.

5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом зидовудина, определяется и в плазме, и в моче и составляет примерно 50-80% от дозы препарата, которая выводится почками. 3' амино-3'-дезокситимидин (АМТ) является метаболитом зидовудина, который образуется при внутривенном введении препарата.

Зидовудин проникает через плаценту и определяется в амниотической жидкости и в крови плода. Зидовудин также определяется в сперме и в грудном молоке.

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

Фармакокинетика у детей

У детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели сходны с таковыми у взрослых. После внутривенного введения зидовудина в дозе 80 мг/м² поверхности тела, 120 мг/м². 160 мг/м² значения C_{ss max} составляют соответственно 1,46 мкг/мл, 2,26 мкг/мл и 2,96 мкг/мл. При внутривенном введении средний период полувыведения и общий клиренс составляют 1,5 ч и 30,9 мл/мин/кг соответственно.

Основным метаболитом является 5¹-глюкуронид зидовудина. После внутривенного введения 29% дозы препарата выделяется с мочой в неизмененном виде, 45% дозы - в виде глюкуронида.

У пациентов 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 (определяется как площадь под кривой соотношения концентрация-время AUC) повышается на 100%; период полувыведения препарата 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 глюкуронида усиливается.

У пациентов с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности может наблюдаться кумуляция зидовудина вследствие снижения глюкуронизации, что требует корректировки дозы препарата.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика зидовудина у пациентов старше 65 лет не изучена.

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

- Тяжелые проявления ВИЧ-инфекции у пациентов со СПИДом при невозможности перорального приема Ретровира.
- ВИЧ-инфекция у беременных женщин, начиная с 14-й недели гестации, и их

новорожденных детей для снижения частоты вертикальной передачи ВИЧ.

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).

Применение при беременности и лактации

Беременность

Зидовудин поникает через плаценту. Ранее 14-й недели гестации Ретровир можно применять только в случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Профилактика передачи ВИЧ от матери плоду

Применение Ретровира после 14 недель беременности с последующим назначением его у новорожденных приводит к снижению частоты передачи ВИЧ от матери плоду.

Отдаленные последствия применения Ретровира у детей, получавших его во внутриутробном или неонатальном периодах, не известны. Нельзя полностью исключить возможность канцерогенного влияния. Беременные женщины должны быть информированы об этом.

Лактация

Во время терапии Ретровиром женщины не должны кормить грудью.

Влияние на детородную функцию

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

С осторожностью

Рекомендуется назначение препарата с осторожностью пациентам в возрасте до 3 месяцев, т.к. ограниченные данные не позволяют сформулировать четких рекомендаций по режиму дозирования препарата, при угнетении костномозгового кроветворения, дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, печеночной недостаточности.

Способ применения и дозы

Раствор Ретровира следует вводить в разведенном виде путем медленной, внутривенной инфузии в течение одного часа. Раствор Ретровира для в/в инфузии **НЕЛЬЗЯ** вводить внутримышечно.

Раствор Ретровира необходимо вводить только до тех пор, пока больные не могут

принимать препарат внутрь.

Разведение

Раствор необходимо развести перед введением.

Необходимую дозу раствора Ретровира добавляют в 5% раствор глюкозы для внутривенного введения и смешивают с ним, чтобы конечная концентрация зидовудина была равной 2 мг/мл или 4 мг/мл. Такие растворы остаются стабильными в течение 48 часов при температуре 5°C и 25°C.

Поскольку антимикробный консервант отсутствует в растворе Ретровира, разведение следует проводить в условиях полной асептики, непосредственно перед введением; неиспользованную часть раствора во флаконе следует уничтожить.

При помутнении раствора его следует уничтожить.

Взрослые и дети старше 12 лет

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

Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет

Сведений о применении Ретровира для в/в инфузии у детей недостаточно. Рекомендуемый диапазон доз составляет от 80 до 160 мг/м² каждые 6 ч (320 - 640 мг/м²/сут). 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 за 3-4 приема внутрь, однако эффективность применения раствора Ретровира для внутривенного введения в таких низких дозах до настоящего времени не установлена.

Дети в возрасте до 3 месяцев

Рекомендуется осторожность при назначении инфузионной лекарственной формы пациентам в возрасте до 3 месяцев, т.к. ограниченные данные не позволяют сформулировать четких рекомендаций по режиму дозирования препарата.

Профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду

Была показана эффективность следующих 2 схем профилактики.

- 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 назначают внутривенно, пока на пуповину не будет наложен зажим.

Детям грудного возраста, которые не в состоянии принимать Ретровир внутрь, назначают

Ретровир раствор для инфузий, начиная с первых 12 часов после рождения вплоть до 6 недели из расчета 1,5 мг/кг массы тела инфузионно в течение минимум 30 минут каждые 6 часов.

Пациенты с нарушениями функции почек

При тяжелых нарушениях функции почек рекомендуемая доза Ретровира 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. В зависимости от реакции со стороны периферической крови и клинического эффекта может потребоваться дальнейшая корректировка 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.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные, полученные у пациентов 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. Если мониторинг концентрации зидовудина в плазме невозможно, то врачу следует обращать особое внимание на клинические признаки непереносимости препарата и при необходимости провести корректировку дозы и/или увеличить интервал между введением препарата.

Коррекция дозы при нежелательных реакциях со стороны системы кроветворения

Адекватная коррекция режима дозирования - уменьшение дозы, или отмена Ретровира может потребоваться у пациентов в случае развития нежелательных реакций со стороны системы кроветворения, в случае снижения уровня гемоглобина до 75-90 г/л (4,65-5,59 ммоль/л) или количества лейкоцитов до $0,75-1,0 \times 10^9/\text{л}$.

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 Ретровира и осуществлять соответствующее наблюдение перед и во время лечения Ретровиром.

Побочное действие

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

Для оценки частоты возникновения нежелательных реакций использованы следующие градации: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$) иногда ($>1/1000$, $<1/100$), редко ($>1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$).

Со стороны системы кроветворения: часто - анемия (которая может потребовать гемотрансфузий), нейтропения и лейкопения развивались при применении высоких доз Ретровира (например, 1200-1500 мг/сутки в рамках клинических исследований) и у пациентов с ВИЧ-инфекцией в далеко зашедшей стадии (особенно у пациентов со сниженным резервом костного мозга до начала лечения), преимущественно при снижении числа CD-лимфоцитов ниже 100 клеток/мм³. В этих случаях может потребоваться снижение дозы Ретровира или его отмена. Частота развития нейтропении возрастает у пациентов, у которых наблюдалось снижение количества нейтрофилов, содержания гемоглобина и витамина В₁₂ в сыворотке в начале лечения. Иногда - тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга); редко - эритроцитарная аплазия; очень редко - апластическая анемия.

Нарушения обмена веществ: 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, тревога и депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко -кардиомиопатия.

Со стороны дыхательной системы: иногда - одышка; редко - кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто - рвота, боли в верхних отделах живота, диарея; иногда - метеоризм; редко - пигментация слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса, диспепсия.

Со стороны печени и поджелудочной железы: часто - повышение уровня билирубина и активности ферментов печени; редко - выраженная гепатомегалия со стеатозом; панкреатит.

Со стороны кожи и ее придатков: иногда - кожная сыпь (кроме крапивницы), кожный зуд; редко – пигментация ногтей и кожи, крапивница, повышенное потоотделение.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия; иногда - миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - учащенное мочеиспускание.

Со стороны эндокринной системы: редко: гинекомастия.

Прочие: часто - недомогание; иногда - лихорадка, генерализованный болевой синдром, астения; редко - озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром.

Имеется опыт назначения раствора Ретровира для внутривенного введения свыше 2 недель вплоть до 12 недель. Наиболее частыми нежелательными эффектами при этом являлись анемия, лейкопения, нейтропения, иногда местные реакции.

Нежелательные реакции, возникающие при применении Ретровира 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 Ретровиром.

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 в рамках клинических исследований 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 развились никакие нежелательные реакции.

Лечение

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий

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, нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы).

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

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

Фенитоин: при одновременном применении Ретровира 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.

Атовахон: зидовудин не влияет на фармакокинетические параметры атовахона. Атовахон 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 атовахоном 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.

Рибавирин: нуклеозидный аналог рибавирин является антагонистом зидовудина, и их комбинации следует избегать.

Рифампицин: комбинация Ретровира 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.

Вальпроевая кислота, флуконазол, метадон снижают клиренс зидовудина, из-за чего повышается его системная экспозиция.

Другие: ацетилсалициловая кислота, кодеин, метадон, морфин, 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 Ретровиром, особенно при длительной терапии, следует подходить с осторожностью. Комбинация Ретровира, особенно при неотложной терапии, с потенциально нефротоксичными и миелотоксичными препаратами (например, пентамидином, дапсоном, приметамином, 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.

Особые указания

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

Пациенты должны быть информированы об опасности одновременного применения Ретровира с препаратами безрецептурного отпуска и о том, что применение Ретровира не предотвращает заражение ВИЧ при сексуальном контакте или через 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 зидовудином и ламивудином. 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 на Ретровир, могут быть проявлением основного заболевания или реакцией на прием других препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции. Взаимосвязь между развившимися симптомами и действием Ретровира 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 заболевания с подавлением иммунитета и возникновением оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований. При СПИДе Ретровир снижает риск развития оппортунистических инфекций, но не снижает риск развития лимфом. Беременные женщины, предполагающие применение Ретровира во время беременности для профилактики передачи ВИЧ плоду, должны быть проинформированы о риске заражения плода, несмотря на проводимую терапию.

Применение у детей в возрасте до 3 месяцев

Рекомендуется осторожность при назначении инфузионной лекарственной формы Ретровира пациентам в возрасте до 3 месяцев, т.к. ограниченные данные не позволяют сформулировать четких рекомендаций по режиму дозирования препарата.

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), 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 приема Ретровира у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции необходимо контролировать анализы крови не реже одного раза в неделю в течение первых 3 месяцев терапии, а затем ежемесячно. В ранней стадии СПИДа (когда костномозговое кроветворение еще в пределах нормы) побочные реакции со стороны крови 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 $0,75-1,0 \times 10^9/\text{д}$, 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. Несмотря на снижение дозы Ретровира, при выраженной анемии могут потребоваться гемотрансфузии.

Молочнокислый ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Эти осложнения могут иметь фатальный исход как при моно-, так и при многокомпонентной терапии зидовудином. Клиническими признаками этих осложнений могут быть слабость, анорексия, неожиданная потеря в весе, симптомы со стороны ЖКТ, респираторные симптомы (диспноэ и тахипноэ). Предупреждение о риске таких состояний должно быть сделано при каждом назначении зидовудина, но особенно важно предупредить пациентов с факторами риска заболеваний печени. Риск развития данных осложнений возрастает у женщин. Зидовудин следует отменить во всех случаях появления клинических или лабораторных признаков молочнокислого ацидоза или токсического поражения печени.

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки

Перераспределение/ накопление подкожно-жировой клетчатки, включая общее ожирение,

увеличение жирового слоя в области шеи сзади («горб буйвола»), потеря жирового слоя на периферии, на лице, гинекомастия, повышение сывороточных липидов и глюкозы в крови было отмечено как в комплексе, так и по отдельности у некоторых пациентов, получавших комбинированно антиретровирусную терапию

Хотя до настоящего времени считалось, что 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, новые данные демонстрируют, что есть разница в риске развития данного синдрома между конкретными представителями терапевтических классов.

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

Долгосрочные последствия данных явлений в настоящее время неизвестны.

Клиническое обследование должно включать физический осмотр для оценки наличия перераспределения подкожно-жировой клетчатки. Следует рекомендовать исследование уровня сывороточных липидов и глюкозы 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 вялотекущей 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.

Лучевая терапия усиливает миелосупрессивное действие зидовудина.

Влияние на способность управлять автомобилем/механизмами

Влияние Ретровируса 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/ механизмами, следует иметь ввиду состояние пациента и возможность развития побочных реакций (головокружение, сонливость, заторможенность, судороги) при приеме Ретровируса.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 10 мг/мл.

Раствор для инфузий по 200 мг/20 мл во флакон нейтрального светозащитного стекла с хлорбутиловой резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с пластмассовой вставкой.

По 5 флаконов в пластмассовой контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед, Великобритания / Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom.

Адрес производителя:

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед, Великобритания, Хармайр Роуд, Барнард Кастл, Дарем, ДЛ 12 8 ДТ , Великобритания / Harmire Road, Barnard Castle, Durham, DL128DT, United Kingdom

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г.Москва, ул. Крылатская, д. 17, Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корп.3, 5 эт.

Тел: (495) 777-89-00

Факс: (495) 777-89-04