

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті Төрағасының  
2018 жылғы “06” маусым  
№N015484 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық  
Ретровир®**

**Саудалық атауы**  
Ретровир®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Зидовудин

**Дәрілік түрі**  
100 мг капсулалар

**Құрамы**

Бір капсуланың құрамында

*белсенді зат* – 100 мг зидовудин,

*қосымша заттар*: жүгері крахмалы, микрокристалды целлюлоза, А типті натрий крахмалы гликоляты, магний стеараты,

*қабық құрамы*: титанның қостотығы Е171, желатин,

*сия құрамы Opacode 10A1 немесе 10A2 қара*: шеллак, темірдің қара тотығы (Е 172), пропиленгликоль, аммоний гидроксиді 28 % (Opacode 10A1 үшін), концентрацияланған аммоний ерітіндісі (Opacode 10A2 үшін), калий гидроксиді (Opacode 10A2 үшін).

**Сипаттамасы**

Капсула корпусында қара түсті «GSYJU» коды бар, №3 ақ түсті қатты мөлдір емес желатин капсулалар. Капсула ішінде – ақ немесе ақ дерлік ұнтақ.

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. Нуклеозидтер – кері транскриптаза тежегіштері. Зидовудин.

АТХ коды J05AF01

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

Ересектердегі фармакокинетикасы

*Сіңуі*

Зидовудин ішектен жақсы сіңеді. Биожетімділігі 60-70% құрайды. Зидовудинді әр 4 сағат сайын 200 мг дозадағы капсулаларда қабылдаудан кейін орташа тепе-тең ең жоғарғы ( $C_{ss \max}$  және  $C_{ss \min}$ ), тиісінше, 4,5 мкМ (немесе 1,2 мкг/мл) және 0,4 мкМ (немесе 0,1 мкг/мл) құрайды.

Зидовудин вируспен зақымданған және зақымданбаған жасушаларда жасушалық тимидинкиназа көмегімен монофосфатты (МФ) туындыларға дейін фосфорланады.

#### *Таралуы*

Ересектерде ішке қабылдаудан кейін 2-4 сағаттан соң жұлын-ми сұйықтығы мен қан плазмасында зидовудин концентрациясының орташа арақатынасы 0,5 құрайды, ал балаларда 0,5-4 сағаттан соң осы көрсеткіш 0,52-0,85 тең. Зидовудин плацента арқылы өтіп, амниотикалық сұйықтықтан және шарана қанынан табылады. Зидовудин шәуһет пен емшек сүтінен де табылған. Демек, 200 мг зидовудинді бір рет қабылдаудан кейін, препараттың сүттегі орташа концентрациясы қан плазмасындағы концентрацияға сәйкес келеді. Препараттың қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы 34-38% құрайды, тиісінше орын басу механизмі бойынша басқа препараттармен бәсекелі байланысуы болжанбайды.

#### *Метаболизмі*

5'-глюкуронид зидовудиннің негізгі метаболиті болып табылады, плазмадан да, несептен де анықталады және бүйрек арқылы шығарылатын препарат дозасының 50-80% шамасын құрайды.

#### *Шығарылуы*

Орташа жартылай шығарылу кезеңі, орташа жалпы клиренсі және таралу көлемі, тиісінше, 1,1 сағат, 27,1 мл/мин/кг және 1,6 л/кг құрайды.

Зидовудиннің бүйректік клиренсі креатинин клиренсінен әлдеқайда жоғары, бұл оның көбінесе өзекшелік секреция арқылы шығарылуын көрсетеді.

#### *Балалардағы фармакокинетикасы*

Өмір жасы 5-6 айдан асқан балаларда фармакокинетикалық көрсеткіштері ересектердегі осындаймен ұқсас.

Зидовудин ішектен жақсы сіңеді, биожетімділігі 60-74% құрайды, орташа мәні 65%.

Негізгі метаболиті – 5'-глюкуронид. Зидовудиннің бүйректік клиренсі креатинин клиренсінен әлдеқайда асып түседі, бұл оның өзекшелік секреция көмегімен елеулі шығарылуын көрсетеді. Өмір жасы 14 күнге толмаған жаңа туған нәрестелерде зидовудин глюкурондануының төмендеуі байқалып, оның биожетімділігінің артуына, клиренсінің төмендеуіне және жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруына ұласады. Өмір жасы 14 күннен асқан нәрестелерде зидовудин фармакокинетикасы ересектердегі осындайға ұқсас.

#### *Егде жастағылар*

65 жастан асқан пациенттерде фармакокинетика зерттеуі бойынша зерттеулер жүргізілмеген.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қан плазмасындағы зидовудиннің ең жоғары концентрациясы, бүйрек функциясы бұзылмаған пациенттердегі концентрациясымен салыстырғанда, 50 % жоғарылаған. Препараттың жүйелі экспозициясы (концентрация-уақыт арақатынасының қисығы астындағы аудан ретінде анықталады) 100% жоғарылаған, препараттың жартылай шығарылу кезеңі елеулі өзгермейді. Бүйрек жеткіліксіздігінде негізгі метаболит - глюкуронидтің елеулі жинақталуы байқалады, бірақ бұл орайда уытты әсер ету белгілері анықталмайды. Гемодиализ және перитонеальді диализ зидовудин элиминациясына ықпал етпейді, осы тұста глюкуронид шығарылуы күшейеді.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Бауыр жеткіліксіздігінде оның глюкурондануының төмендеуі салдарынан зидовудин жинақталуын байқауға болады, бұл препарат дозасын түзетуді талап етуі мүмкін, бірақ

шектеулі деректерге байланысты пациенттердің осы санаты үшін нақты нұсқаулар жоқ.

### *Жүкті әйелдер*

Жүктіліктің соңғы триместріндегі әйелдерде зидовудин фармакокинетикасы бойынша деректер бар. Жүктіліктің үдеуі барысында зидовудиннің жинақталу әсері байқалмаған. Зидовудин фармакокинетикасы жүкті емес әйелдердегі деректерге сәйкес болды. Зидовудиннің плацента арқылы өтуінің баяу механизміне байланысты, оның шарана плазмасындағы концентрациясы ана плазмасындағы концентрацияға сәйкес болды.

### **Фармакодинамикасы**

Ретровир® – адамдағы иммунитет тапшылығы вирусын (АИТВ) қоса, ретровирустарға қатысты белсенділігі жоғары вирусқа қарсы препарат.

Зидовудин-монофосфаттың әріқарай зидовудин ди- және трифосфатына (ТФ) дейін фосфорлануы, тиісінше, жасушалық тимидинкиназамен және спецификалық емес киназалармен катализденеді.

Зидовудин трифосфаты (ТФ) вирустық кері транскриптаза үшін тежегіш және субстрат ретінде әрекет етеді. Вирустық ДНҚ түзілуі оның тізбегіне зидовудин-ТФ қосылуымен бөгеледі, бұл тізбектің үзілуіне әкеледі. АИТВ кері транскриптазасы үшін зидовудин-ТФ бәсекелесуі адамның жасушалық ДНҚ  $\alpha$ -полимеразасы үшін бәсекесінен шамамен 100 есе күштірек. Ретровирдің® вирусқа қарсы басқа препараттарға (ламивудин, диданозин, интерферон-альфа, абакавир) қатысты антагонизмі жоқ.

### *Қатынастан кейінгі АИТВ профилактикасы*

АИТВ инфекциясын жұқтырған қанның кездейсоқ әсерінен, мысалы, инені кіргізіп алудан АИТВ инфекциясы берілуінің профилактикасы бойынша Халықаралық нұсқауларда зидовудинмен және ламивудинмен (Эпивир® біріктіріп емдеуді әсер етуден кейін 1-2 сағат ішінде бастау ұсынылады. Жұқтыру қаупі аса жоғары жағдайда емдеу режимінде протеаза тежегіштері қамтылу керек. Төрт апта бойына ретровирусқа қарсы профилактиканы жалғастыру ұсынылады. Осы нұсқауларды демеу үшін бақыланатын клиникалық зерттеулер шектеулі. Ретровирусқа қарсы препараттармен тиісінше емдеуге қарамастан, сероконверсия орын алуы мүмкін.

### **Қолданылуы**

- балалар мен ересектерде ретровирусқа қарсы біріктірілген ем құрамында АИТВ инфекциясын емдеу

- АИТВ-оң жүкті әйелдерден шаранаға плацента арқылы АИТВ берілу жиілігін азайту және жаңа туған нәрестелердегі АИТВ инфекциясының бастапқы профилактикасы

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Ретровир® препаратымен емдеуді АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттерді емдеу тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.

Толық дозаны қабылдауға кепілдік мақсатында капсуланы аздаған су мөлшерімен ішіп, бүтіндей жұту ұсынылады. Капсуланы тұтас жұта алмайтын пациенттер үшін капсуланы ашып, оның ішіндегі ұнтақты жартылай немесе сұйық тамаққа қосып, дереу қабылдауға кеңес беріледі.

### *Ересектер және салмағы 30 кг-ден көп жасөспірімдер*

Ретровирусқа қарсы басқа препараттармен біріктіріп ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 300 мг (3 капсула) құрайды.

*Салмағы 21 кг-ден 30 кг дейінгі балалар*

Ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 100 мг-ден екі капсуланы құрайды.

*Салмағы 21 кг-ден аз және 6 жастан кіші балалар*

Аталған қауым үшін препаратты ішуге арналған ерітінді түрінде қолдану ұсынылады.

*АИТВ инфекциясының анадан шаранаға берілу профилактикасы*

Профилактиканың 2 сызбасы тиімді.

1. Жүкті әйелдерге Ретровир® препаратын жүктіліктің 14 аптасынан бастап босану басталғанша тәулігіне 500 мг дозада (тәулігіне 5 рет 100 мг) ішке тағайындау ұсынылады. Босану кезінде Ретровир® препараты вена ішіне 1 сағат бойы дене салмағына 2 мг/кг дозада тағайындалады, артынан кіндікке қысқыш салған кезге дейін 1 мг/кг/сағат дозада вена ішіне инфузиялауды жалғастыру қажет. Жаңа туған нәрестелерге Ретровир® ерітінді түрінде туғаннан кейін алғашқы 12 сағат ішінде 6 аптаға дейін әр 6 сағатта 2 мг/кг есебінен ішке қабылдауға тағайындалады.

Дозаны дәл анықтау үшін дозалағыш шприцтің қолайлы өлшемін пайдалану қажет. Егер жаңа туған нәрестелер Ретровир® препаратын ішке қабылдай алмаса, оларға Ретровирді® әр 6 сағатта дене салмағына 1.5 мг/кг дозада вена ішіне 30 минуттық инфузиялар түрінде тағайындау қажет.

2. Жүктіліктің 36 аптасынан бастап босану басталғанша Ретровир® препаратын тәулігіне 2 рет 300 мг дозада, артынан босану аяқталғанша әр 3 сағат сайын 300 мг қолдану ұсынылады.

*Бүйрек жеткіліксіздігі*

Ауыр бүйрек жеткіліксіздігінде ұсынылатын доза тәулігіне 300-400 мг құрайды. Шеткері қан тарапынан болатын реакцияларға және клиникалық әсеріне қарай әріқарай дозаны түзету қажет болуы мүмкін. Гемодиализ және перитонеальді диализ зидовудин элиминациясына ықпал етпейді, сонымен қатар глюкуронид шығарылуы күшейеді. Гемодиализде немесе перитонеальді диализде жүрген бүйрек жеткіліксіздігінің терминалды сатысындағы пациенттерге ұсынылатын Ретровир® препаратының дозасы әр 6-8 сағат сайын 100 мг құрайды.

*Бауыр жеткіліксіздігі*

Бауыр циррозына шалдыққан пациенттерден алынған деректерде глюкуронданудың төмендеуі салдарынан зидовудиннің жинақталуы мүмкін екені жорамалданады, бұл препарат дозасын түзетуді талап етуі мүмкін, бірақ шектеулі деректермен байланысты пациенттердің осы санаты үшін нақты нұсқаулар жоқ. Егер плазмада зидовудин деңгейіне мониторинг өткізу мүмкін болмаса, дәрігер препарат жақпаушылығының клиникалық белгілеріне ерекше көңіл бөліп, қажет болғанда, дозаға түзету енгізу және/немесе дозаларды енгізу аралығын ұзарту керек.

*Қан түзу ағзалары тарапынан жағымсыз реакциялар*

Гемоглобин мөлшері 75-90 г/л (4,65-5,59 ммоль/л) дейін азайған немесе нейтрофилдер саны  $0,75-1,0 \times 10^9$ /л дейін төмендеген, қан түзу ағзалары тарапынан болатын жағымсыз реакциялары бар пациенттерде Ретровир® препаратының дозасын өзгерту немесе тоқтату қажет болуы мүмкін.

*Егде жастағы пациенттер*

Зидовудин фармакокинетикасы 65 жастан асқан пациенттерде зерттелмеген. Алайда, жас ұлғаюымен бүйрек функциясының төмендеуін және шеткері қан көрсеткіштерінде болуы мүмкін өзгерістерді есепке алып, ондай пациенттерге Ретровир® тағайындалғанда ерекше сақ болып, препаратпен емдеудің алдында және ем кезінде оларды тиісінше қадағалап отыру қажет.

**Жағымсыз әсерлері**

Жағымсыз әсерлер бейіні ересектер мен балаларда ұқсас.

Өте жиі (>1/10), жиі (>1/100, <1/10), жиі емес (>1/1,000, <1/100), сирек (>1/10,000, <1/1,000), өте сирек (<1/10,000).

#### *Өте жиі*

- бас ауыру
- жүрек айну

#### *Жиі*

- анемия (гемотрансфузия қажет болуы мүмкін), нейropения және лейкопения; бұл жай-күйлер Ретровир® жоғары дозаларын қолданғанда (1200-1500 мг/тәулік) және АИТВ инфекциясының ауыр дәрежесіндегі пациенттерде (әсіресе, емдеу басталғанша сүйек кемігінің қоры азайған пациенттерде), көбінесе CD<sub>4</sub> жасушаларының саны 100/мм<sup>3</sup> кем төмендегенде дамиды; ондай жағдайларда Ретровир® дозасын азайту немесе оны тоқтату қажет болуы мүмкін; нейтропенияның даму жиілігі емдеудің басында сарысудағы нейтрофилдер санының, гемоглобин мен В<sub>12</sub> дәрумені мөлшерінің азаюы байқалған пациенттерде арта түседі.

- гиперлактатемия
- бас айналу, дімкәстану
- құсу, іш аумағының ауырулары, диарея
- билирубин деңгейінің және бауыр ферменттерінің жоғарылауы
- миалгия

#### *Жиі емес*

- тромбоцитопения және панцитопения (сүйек кемігі гипоплазиясымен)
- ентігу
- метеоризм
- тері бөртпесі, терінің қышынуы
- миопатиялар
- қызба, ауыру синдромы, астения

#### *Сирек*

- қызыл өскін аплазиясы
- сүт қышқылды ацидоз
- анорексия
- май шөгінділерінің қайта таралуы/жинақталуы (мультифакторлы этиологиясы бар, атап айтқанда, ретровирусқа қарсы препараттармен біріктірілген емді пайдалану)
- ұйқысыздық, парестезиялар, ұйқышылдық, ойлау жылдамдығының төмендеуі, құрысулар
- кардиомиопатия
- ауыз қуысының шырышты қабық пигментациясы, дәм сезудің бұзылуы, диспепсия, панкреатит
- стеатозды айқын гепатомегалия
- тырнақтардың және терінің пигментациясы, есекжем және қатты терлеу
- жиі несеп шығару
- гинекомастия
- қалтырау, кеуде қуысының ауырулары, тұмау тәрізді симптомдар
- жөтел
- мазасыздық, депрессия

#### *Өте сирек*

- апластикалық анемия

Бірнеше апта емделуден кейін жүрек айну және Ретровирге® деген басқа да өте кең таралған жағымсыз реакциялардың пайда болу жиілігі азаяды.

*Анадан шарапаға АИТВ инфекциясының берілу профилактикасында Ретровир® қолдану кезінде туындайтын жағымсыз реакциялар*

Балаларда гемоглобин мөлшерінің төмендеуі байқалды, алайда гемотрансфузия жүргізуді талап етпейді. Ретровир® препаратымен емдеу аяқталған соң 6 апта ішінде анемия жоғалады. Ретровир® препаратын қолданудың *in utero* және жаңа туған нәрестелерде кейіннен білінетін зардаптары белгісіз.

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- зидовудинге немесе препараттың кез келген басқа компонентіне аса жоғары сезімталдық

- нейтропения (нейтрофилдер саны  $0,75 \times 10^9$ /л аз)

- гемоглобин мөлшерінің төмендеуі (7.5 г/дл немесе 4,65 ммоль/л аз)

- дене салмағы 21 кг-ден аз 6 жасқа дейінгі балаларға

- лактация кезеңі

Сақтықпен: бауыр жеткіліксіздігі

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Зидовудин көбінесе белсенді емес метаболит түрінде бауыр метаболизмі арқылы шығарылатындықтан, әсер ету механизмі (глюкорондау) ұқсас препараттар Ретровир® метаболизмін едәуір бәсеңдетеді.

Төменде атап көрсетілген өзара әрекеттесулер тізбесін осымен шектеледі деп санауға болмайды, алайда, олар зидовудинмен бірге абайлап қолдануды талап ететін препараттарға тән.

*Атоваквон:* зидовудин атоваквон фармакокинетикасын бұзбайды. Алайда, фармакокинетика деректерінде зидовудиннің өз 5'-глюкуронид метаболитіне метаболиздену жылдамдығын атоваквонның төмендететінін көрсетеді (AUC зидовудиннің мақсатты концентрацияларына жеткенде 33% жоғарылады, глюкуронидтің жоғары шекті плазмалық концентрациясы 19% төмендеді). Зидовудин тәулігіне 500 немесе 600 мг дозада жедел пневмоцистік пневмонияны емдеу үшін атоваквонмен бір мезгілде үш апталық емге қолданудың зидовудиннің плазмалық концентрацияларының ұлғаюымен байланысты жағымсыз реакциялар жиілігінің жоғарылауына алып келу ықтималдығы аз. Атоваквонмен ұзақ уақыт емдеу аясында аса сақ болу керек.

*Кларитромицин:* кларитромицин таблеткалары зидовудин сіңуін төмендетеді. Одан зидовудин мен кларитромицинді кемінде екі сағат аралықпен бөлек қабылдау арқылы сақтануға болады.

*Ламивудин:* ламивудинмен бірге тағайындағанда зидовудин  $C_{max}$  (28%) орташа жоғарылауы байқалады, алайда, бұл орайда жалпы экспозиция (AUC) бұзылмайды. Зидовудин ламивудин фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

*Фенитоин:* қанда фенитоин концентрациясын төмендетеді (фенитоин концентрациясы жоғарылаған бірлі-жарым жағдай байқалды), бұл оны Ретровирмен® бір мезгілде тағайындағанда қандағы фенитоин деңгейін қадағалауды талап етеді.

*Пробеницид:* зидовудин глюкурондануын төмендетеді және оның AUC пен орташа жартылай шығарылу кезеңін ұзартады. Пробеницидтің қатысуымен глюкуронид пен зидовудиннің өзінің бүйректік экскрециясы төмендейді.

*Рифампицин:* рифампицинмен біріктіру зидовудин үшін AUC 48%+34% төмендеуіне әкеледі, алайда, осы өзгерістің клиникалық мәні белгісіз.

*Ставудин*: зидовудин жасуша ішінде ставудиннің фосфорлануын бәсеңдетуі мүмкін, осыған орай, препараттарды бірге қолдану ұсынылмайды.

*Басқалары*: аспирина, кодеин, метадон, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, изопринозин сияқты дәрілік заттар бауырда глюкурондануды бәсекелі тежеу немесе бауырда микросомалық метаболизмді тікелей бәсеңдету арқылы зидовудин метаболизмін бұзуы мүмкін. Осы препараттарды Ретровирмен® біріктіріп қолдану мүмкіндігіне, әсіресе, ұзақ уақыттық ем кезінде сақтық қырынан келу керек.

Ретровирді®, әсіресе, жедел жай-күйлерді емдеу кезінде нефроуыттылығы және миелоуыттылығы зор препараттармен (мысалы, пентамидин, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флюцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин, доксорубицинмен) біріктіру Ретровирге® жағымсыз реакциялардың даму қаупін арттырады. Бүйрек функциясын және қан көрсеткіштерін қадағалап, егер керек болса, препараттар дозасын азайту қажет.

Оппортунистік инфекцияларды ко-тримоксазол, аэрозоль түріндегі пентамидин, пириметамин және ацикловир препараттарымен емдеу Ретровирдің® жағымсыз реакциялар жиілігі артатын елеулі қауіппен қатар жүрмейді.

#### *Төзімділігі*

Тимидин аналогтарына (зидовудин – солардың бірі) төзімділіктің дамуы АИТВ кері транскриптазасының 6 кодонында (41, 67, 70, 210, 215 және 219) спецификалық мутациялардың біртіндеп білінуі нәтижесінде жүреді. Вирустар 41 және 215 кодондарында мутациялар біріктірілімі немесе кем дегенде 6 мутациядан 4 жинақталуы нәтижесінде тимидин аналогтарына фенотипті төзімділікке ие болады. Мутациялар басқа нуклеозидтерге айқаспалы төзімділік туындатпайды, бұл кері транскриптазаның басқа тежегіштерін АИТВ инфекциясын емдеуге қолдануға мүмкіндік береді.

Мутацияның екі түрі көптеген дәрілік төзімділіктің дамуына алып келеді.

Бір жағдайда мутациялар АИТВ кері транскриптазасының 62, 75, 77, 116 және 151 кодондарында жүреді және екінші жағдайда осы позицияға сәйкес азотты негіздердің 6-шы жұбы қалпында ендімесі бар Т69S мутациясы туралы сөз болады, бұл зидовудинге, сондай-ақ кері транскриптазаның басқа нуклеозидті тежегіштеріне фенотипті төзімділіктің білінуімен қатар жүреді. Осы мутациялардың екі түрі де АИТВ инфекциясы кезіндегі емдік мүмкіндіктерді елеулі шектейді. Зидовудинге сезімталдықтың төмендеуі Ретровирмен® АИТВ инфекциясын ұзақ емдеу кезінде байқалды. Қолда бар деректер АИТВ инфекциясының ерте сатыларында сезімталдықтың төмендеу жиілігі мен дәрежесінің аурудың кешеуілді сатыларынан *in vitro* едәуір аз екенін көрсетеді.

Қазіргі уақытта зидовудинге *in vitro* сезімталдығы мен емнің клиникалық әсері арасындағы байланыс әлі зерттелмеген. Зидовудинді ламивудинмен біріктіріп қолдану, егер пациенттерге бұрын ретровирусқа қарсы ем жүргізілмеген жағдайда зидовудинге төзімді вирус штаммдарының туындауын кідіртеді. Зидовудин ретровирусқа қарсы біріктірілген емде кері транскриптазаның басқа нуклеозидті тежегіштерімен және басқа топтардың препараттарымен (протеаза тежегіштері, кері транскриптазаның нуклеозидті емес тежегіштерімен) бірге қолданылады.

#### **Айрықша нұсқаулар**

Пациенттер Ретровирді® емдеуші дәрігерге мәлімдеусіз басқа препараттармен бір мезгілде қолданудың қауіптілігінен және Ретровир® қолдану сексуалдық қатынас

нәтижесінде немесе жұқпаланған қан арқылы АИТВ жұқтыруға бөгет бола алмайтынынан хабардар болуы тиіс. Тиісті қауіпсіздік шаралары қажет болады.

Ретровир® АИТВ инфекциясынан емдеп жаза алмайды және пациенттерде, оппортунистік инфекциялар мен қатерлі жаңа түзілімдердің туындауын қоса, иммунитетті төмендететін аурудың толық көрінісінің даму қаупі сақталады. Препараттың оппортунистік инфекциялардың даму қаупін төмендететіні көрсетілген, алайда, лимфоманы қоса, жаңа түзілімдердің туындауына қатысты деректер шектеулі. АИТВ инфекциясының кешеуілді сатысында ем қабылдаған пациенттер туралы қолда бар деректерде лимфоманың даму қаупі ем қабылдамаған пациенттердегісіне сәйкес келетіні көрсетіледі. Ұзаққа созылатын емде жүрген АИТВ ауруының ерте сатысындағы пациенттерде лимфоманың даму қаупі белгісіз.

Халықаралық нұсқауларға сай, АИТВ инфекциясын жұқтырған қан арқылы кездейсоқ жұқпаланғанда, шұғыл түрде, жұқтырылған сәттен бастап 1-2 сағат ішінде Ретровирмен® және Эпивирмен® біріктірілген ем тағайындау қажет. Жұқтыру қаупі жоғары болған жағдайда емдеу сызбасына протеаза тежегіштері тобына жататын препарат қосылуы тиіс. Профилактикалық емдеуді 4 апта бойы жүргізу ұсынылады. Ретровирусқа қарсы препараттармен емнің тез басталуына қарамастан, сероконверсия бәрібір болуы мүмкін.

Ретровирге® болатын жағымсыз реакциялар ретінде қабылданатын симптомдар негізгі аурудың көрінісі немесе АИТВ инфекциясын емдеуге қолданылатын басқа препараттарды қабылдау реакциясы болуы мүмкін. Дамыған симптомдар мен Ретровир® әсерінің арасындағы өзара байланысты, әсіресе, АИТВ инфекциясының толық клиникалық көрінісі кезінде анықтау көбіне өте қиын. Ондай жағдайларда препарат дозасын азайтуға немесе оны тоқтатуға болады.

#### *Қан тарапынан болатын жағымсыз реакциялар*

Анемия (әдетте, Ретровирді® қолданудың басынан 6 апта өткен соң байқалады, бірақ кейде одан да ерте дамуы мүмкін); нейтропения (әдетте, Ретровирмен® емдеудің басынан 4 апта өткен соң дамиды, кейде одан да ерте пайда болады); лейкопения Ретровирді®, әсіресе, жоғарғы дозаларда (тәулігіне 1200 мг - 1500 мг) қабылдап жүрген және емдеу басталғанша сүйек кеміктік қан түзілуі төмендеген АИТВ инфекциясының толық клиникалық көрінісі бар пациенттерде кездесуі мүмкін.

Ретровир® қабылдау кезінде АИТВ инфекциясының толық клиникалық көрінісі бар пациенттерде емнің алғашқы 3 айы ішінде 2 аптада бір реттен сиретпей, ал артынан ай сайын қан талдауларын бақылап отыру қажет. Ерте ЖИТС сатысында (сүйек кеміктік қан түзілу әлі де қалып шегінде болғанда) қан тарапынан жағымсыз реакциялар сирек дамиды, сондықтан пациенттің жалпы жай-күйіне қарай қан талдаулары сирек, 1-3 айда бір рет орындалады. Егер гемоглобин мөлшері 75-90 г/л (4,65-5,59 ммоль/л) дейін азайса, нейтрофилдер саны  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ - $1,0 \times 10^9/\text{л}$  дейін төмендесе, Ретровирдің® тәуліктік дозасы қан көрсеткіштері қалыпқа келгенше азайтылуы тиіс немесе Ретровир® қан көрсеткіштері қалыпқа келгенше 2-4 аптада тоқтатылады. Әдетте, қан көрінісі 2 апта өткенде қалпына келеді, одан кейін Ретровир® препаратын азайтылған дозада қайта тағайындауға болады. Ретровир® дозасының азайтылуына қарамастан, айқын анемиясы бар пациенттерге қан құю қажет болады.

#### *Сүт қышқылды ацидоз және стеатозды айқын гепатомегалия*

Сүт қышқылды ацидоз және бауырдың майлы дистрофиясымен, соның ішінде өліммен аяқталатын айқын гепатомегалия монотерапия режимінде де, Ретровирмен® біріктірілімде де нуклеозидтердің ретровирусқа қарсы аналогтарын қолдану кезінде тіркелген. Осы асқынулардың даму қаупі әйелдерде арта түседі. Ретровир® гепатит



болатын немесе болмайтын сүт қышқылды ацидоздың клиникалық (жалпы әлсіздік, анорексия, кенеттен және түсініксіз салмақ жоғалту, гастроинтестинальді симптомдар, ентигу, тахипноэ) немесе зертханалық (бұл тіпті маркер-трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы болмаған жағдайда да гепатомегалия мен стеатозды қамтуы мүмкін) белгілері білінген барлық жағдайларда тоқтатылу керек.

Бауыр жеткіліксіздігі дамуына тән белгілі қауіп факторлары бар пациенттерге Ретровир® препаратын сақтықпен қолдану керек.

#### *Май шөгінділерінің қайта таралуы*

Біріктірілген ретровирусқа қарсы ем қабылдайтын кейбір пациенттерде май шөгінділерінің қайта таралуы/жиналуы, орталықтық семіруді қоса, дорсоцервикальді типті (буйвол өркеші) семіру, бет аумағын қамтитын шеткері шөгінділер, гинекомастия, қандағы липидтер және глюкоза деңгейінің жоғарылауы әр бөлек немесе бірге байқалды.

Протеаза тежегіштері және кері нуклеозидтранскриптаза тежегіштері тобына жататын барлық препараттар липодистрофияның жалпы синдромына біріккен жоғарыда аталған жағымсыз құбылыстардың біреуінің және одан көп туындауымен астасады, деректер пациенттердің тиісті емдік класты жекелеген топтары арасында липодистрофияның туындау қаупінде айырмашылық барын көрсетеді.

Бұдан бөлек, липодистрофия синдромы көп факторлы текте болады: АИТВ ауруы сатысы, үлкендеу жас және ретровирусқа қарсы ем қабылдау ұзақтығы, бәрі жиналып синергетикалық рөл атқаруы мүмкін.

Қазіргі уақытта бұл құбылыстардың ұзақ мерзімді зардаптары белгісіз. Клиникалық тексеруде майдың қайта таралу белгілерін физикальді бағалау қамтылуы тиіс. Сарысулық липидтер және қан глюкозасы деңгейлерін анықтау мәселесін шешу керек. Липидтер деңгейінің бұзылуы тиісті клиникалық шешімді талап етеді.

#### *Иммунитетті қалыпқа келтірудің қабыну синдромы*

Күрделі иммунитет тапшылығы бар АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттерде ретровирусқа қарсы емнің (РҚЕ) басында симптомсыз немесе қалдық шартты-патогенді инфекцияларға қабыну реакциясы қатарлас аурулардың клиникалық симптомдарының нашарлауын туындатуы мүмкін. Әдетте, РҚЕ басталуынан кейін алғашқы бірнеше апта немесе ай ішінде цитомегаловирусты ринит, жайылған және/немесе ошақты микобактериялық инфекциялар және пневмоцистік пневмония байқалған. Кез келген қабыну симптомдарын дер мезгілінде анықтап, қажет болғанда, қабынуға қарсы тиісті ем тағайындау керек. Иммунитетті қалыпқа келтіру кезіндегі қабыну синдромында аутоиммундық бұзылулардың (полимиозит, Джуллиан-Барр синдромы, диффуздық уытты зоб) туындау жағдайлары хабарланады, алайда, аурулардың басталу уақыты біршама ауытқымалы – емнің басталуынан бірнеше айға дейін және типтік емес симптомдармен қатар жүруі мүмкін.

#### *С гепатиті вирусының қатарлас инфекциясы бар пациенттер*

АИТВ емінде РҚЕ құрамында Ретровирмен® біріктіріп емдеу аясында рибавирин қабылдаумен байланысты анемияның өршуі байқалған; нақты өзара әрекеттесу механизмі түсініксіз. Рибавирин мен Ретровирді® бір мезгілге тағайындау ұсынылмайды, бұл орайда РҚЕ режимі құрамында зидовудинді ауыстыру мәселесін шешу керек. Бұл анамнезінде зидовудинмен емдеу аясында анемиясы болған пациенттерде ерекше маңызды.

#### *Жүктілік және лактация кезеңі*

#### *Фертильділік*

Ретровир® препаратының әйелдің бала туу функциясына әсері туралы деректер жоқ. Ерлерде Ретровир® препаратын қабылдау шәуһет құрамына, морфологиясына және сперматозоидтар қозғалғыштығына ықпал етпейді.

### *Жүктілік*

Зидовудин плацента арқылы өтеді. Егер ана үшін ықтималды пайдасы шаранаға төнуі мүмкін қауіптен артық болатын жағдайда ғана Ретровир® препаратын жүктіліктің 14 аптасынан бұрын қолдануға болады.

Жүктілік кезінде АИТВ инфекциясының шаранаға берілу профилактикасында Ретровир® препаратын қолдануды көздеген жүкті әйелдер, жүргізілген емге қарамастан, шарананың жұқпалану қаупінен хабардар болуы тиіс.

### *АИТВ инфекциясының анадан шаранаға берілу профилактикасы*

Ретровир® препаратын жүктіліктің 14 аптасынан кейін қолдануды оны жаңа туған нәрестелерде тағайындауға ұластыру анадан шаранаға АИТВ инфекциясының берілу жиілігінің төмендеуіне әкеледі. Шарана сарысуында сүт қышқылы деңгейінің елеусіз және өтпелі жоғарылауы анықталды, бұл митохондриялық дисфункциядан туындауы мүмкін. Осы деректің клиникалық мәні белгісіз. Аналары Ретровир® препаратын қабылдаған балаларда өте сирек жағдайларда даму кідірістерінің, құрысулар мен басқа неврологиялық бұзылулар дамуының туындау деректері де бар, алайда, препаратты қабылдау мен аталған патологиялар арасында тікелей өзара байланыс анықталмаған. Алынған деректер АИТВ инфекциясының тіке берілуін болдырмау үшін Ретровир® препаратын қолдану нұсқауларына ықпал етпейді. Ретровир® препаратын оны жатыр ішінде немесе неонатальді кезеңдерде қабылдаған балаларда кейіннен білінетін зардаптары белгісіз. Канцерогенді әсер ету мүмкіндігін толық жоққа шығаруға болмайды, бұл жөнінде жүкті әйелдер міндетті түрде хабардар болуы тиіс.

### *Лактация*

АИТВ инфекциясына шалдыққан әйелдерге бала емізуге кеңес берілмейді, алайда, басқаша қоректендіру мүмкін болмаған жағдайда ретровирусқа қарсы емделіп жүрген әйелдердің бала емізу мүмкіндігін қарастырғанда ресми нұсқауларды қадағалау қажет. Ретровир® препаратын 200 мг дозада тағайындағанда емшек сүтіндегі зидовудин концентрациясы плазма сарысуындағысына сәйкес болатынын ескеру керек.

### *Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Ретровир® препаратының автокөлікті және басқа да механизмдерді басқару қабілетіне ықпалы зерттелмеген. Алайда, осы қабілеттерге қолайсыз ықпал ету ықтималдығы аз. Дегенмен де, автокөлікті және басқа механизмдерді басқару мүмкіндігінің мәселесін шешкенде Ретровир® препаратын қабылдағанда пациент жағдайын және жағымсыз реакциялар (бас айналу, ұйқышылдық, мәңгіру, құрысулар) дамуы мүмкін екенін ескеру керек.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* Ретровир® препаратымен артық дозаланғанда шаршау, бас ауыру, құсу және қан көрсеткіштері тарапынан сирек өзгерістер сияқты жағымсыз реакцияларды қоспағанда, спецификалық симптомдары немесе белгілері анықталмаған.

Емдік концентрациялармен салыстырғанда плазмадағы зидовудин деңгейінің 16 есе артуы тіркелген, бұл қандай да бір клиникалық, биохимиялық немесе гематологиялық зардаптармен қатар жүрмеген.

*Емі:* пациентті уыттану белгілерінің дамуы тұрғысынан қадағалау және симптоматикалық демеуші ем. Гемодиализ бен перитонеальді диализдің зидовудинді

организмнен шығару тиімділігі жоғары емес, бірақ оның метаболиті - глюкуронидтің шығарылуын күшейтеді.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Поливинилхлорид үлбірінен және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 10 капсуладан салады.

Пішінді 10 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

### **Сақтау шарттары**

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша  
ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland

### **Қаптаушы**

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша  
ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland

### **Тіркеу куәлігінің иесі**

ViiV Healthcare UK Ltd., Ұлыбритания  
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS United Kingdom)

*ViiV Healthcare компаниясы тобының тіркелген тауар белгісі болып табылады*

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)***

“ГСК Қазақстан” ЖШС

050059, Алматы қ-сы, Фурманов к-сі, 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды пошта: kaz.med@gsk.com

*Медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулықты [www.dari.kz](http://www.dari.kz) сайтынан да қарауға болады*