

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Retrovir hard capsules 100 mg
Ретровир твърди капсули 100 mg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3330 / 31.10.08
Одобрено	238 / 30.09.08

2. Качествен и количествен състав

Всяка капсула Retrovir съдържа 100 mg зидовудин (*zidovudine*).
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Твърда капсула.

Твърди желатинови капсули, с матово бяло покритие и централна тъмносиня ивица, шамповани с "Wellcome", "100" и кодирани Y9C.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Пероралните форми на Retrovir в комбинация с други антиретровирусни продукти са показани за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV) при деца и възрастни.

Retrovir се използва при HIV-позитивни бременни жени (след 14-та гестационна седмица) за предотвратяване предаването на HIV от майката на плода и за първична профилактика на HIV инфекция при новородени.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retrovir трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

Дозировка при възрастни

Препоръчителната доза Retrovir в комбинация с други антиретровирусни продукти е 500 - 600 mg на 24 часа, разделена на два или три приема.

Дозировка при деца:

Възраст от 3 месеца до 12 години:

Препоръчителната доза Retrovir в комбинация с други антиретровирусни продукти е 360 до 480 mg/m² на 24 часа, в 3 или 4 приема. Максималната доза не трябва да надвишава 200 mg на 6 часа.

Възраст под 3 месеца:

Няма достатъчно информация за подходящата доза и ефекта от лечение на тази възраст (вижте по-долу предаване на вируса от майката на плода и точка 5.2).



Дозировка за предотвратяване предаването на вируса от майката на плода:

Въпреки че оптималната схема на дозиране не е установена, следният дозов режим е доказал ефикасността си при лечението.

Препоръчителна доза Retrovir при бременни, след 14 гестационна седмица е 500 mg/24h (100 mg 5 пъти дневно) перорално, до започване на раждането.

По време на изгонването и раждането да се приложи Retrovir 2 mg/kg телесно тегло за 1 час, последван от продължителна интравенозна инфузия от 1 mg/kg/h до клампиране на пъпната връв.

На новороденото се прилага Retrovir перорален разтвор в доза 2 mg/kg, на всеки 6 часа, като се започва 12 часа след раждането и се продължава до 6 седмица (напр. за новородено с тегло 3 kg е необходима доза от 0,6 ml от пероралния разтвор на всеки 6 часа). При невъзможност за перорално приложение, може да се назначи интравенозно Retrovir в доза 1,5 mg/kg инфузионно за 30 минути, на всеки 6 часа.

В случай на планирано цезарово сечение, прилагането на инфузията трябва да започне 4 часа преди операцията. В случай на лъжлива родова дейност, прилагането на инфузията трябва да бъде спряно и да се възобнови пероралното приложение на Retrovir.

Промени в дозировката при пациенти с хематологични нежелани реакции

При пациенти, при които нивото на хемоглобина или броя на неутрофилните гранулоцити спаднат до клинични значими стойности, трябва да се обсъди замяна на зидовудина. Трябва да се изключат други потенциални причини за анемия или неутропения. При липса на алтернативно лечение да се обсъди намаляване на дозата или спиране на лечението с Retrovir (вж. точки 4.3 и 4.4).

Дозировка при пациенти в напреднала възраст:

Не са провеждани изследвания на фармакокинетиката на зидовудин при пациенти на възраст над 65 години и няма данни конкретно за тази възрастова група. Но тъй като в тази възрастова група се препоръчва специално внимание поради възрастово обусловеното намаляване на бъбречната функция и промени на хематологичните параметри, се препоръчва наблюдение на пациентите преди и по време на лечението с Retrovir.

Дозировка при бъбречно увреждане:

При пациенти с тежко бъбречно увреждане клирънсът на зидовудин след перорално приложение е бил приблизително 50% от докладвания при здрави лица с нормална бъбречна функция. Затова при пациентите с тежко бъбречно увреждане с креатининов клирънс ≤ 10 ml/min се препоръчва намаляване на дозата до 300-400 mg дневно. Клиничният отговор и промените в хематологичните показатели може да наложат последваща промяна на дозата.

Хемодиализата и перитонеалната диализа нямат особен ефект върху елиминирането на зидовудин, но ускоряват елиминирането на метаболита глюкуронид. За пациенти с терминално бъбречно заболяване, поддържано с хемодиализа или перитонеална диализа, препоръчваната доза е 100 mg на всеки 6 до 8 часа (300 mg - 400 mg дневно).

Дозировка при чернодробно увреждане:

Данните при пациенти с цироза подсказват, че може да настъпи кумулиране на зидовудин при пациенти с чернодробно увреждане поради намаленото глюкурониране. Може да се наложи намаляване на дозата, но тъй като са налични малко данни, точни препоръки не могат да бъдат направени. Може да се наложи намаляване на дозата, но поради голямата вариабилност на експозициите на зидовудин при пациенти с умерено до тежко чернодробно заболяване, не могат да се направят точни препоръки. При невъзможност за проследяване на



плазмените нива на зидовудин, се препоръчва наблюдение на пациента за прояви на непоносимост, като развитие на хематологични нежелани реакции (анемия, левкопения, неутропения) и намаляване на дозата и/или увеличаване на интервала между приемите (вж. точка 4.4).

4.3. Противопоказания

Приложението на продукта е противопоказано при пациенти със свръхчувствителност към зидовудин или към някоя от останалите съставки.

Retrovir не трябва да се прилага при пациенти с абнормно нисък брой на неутрофилните гранулоцити (под $0,75 \times 10^9/l$) или при абнормно ниско ниво на хемоглобина (под $7,5 \text{ g/dl}$ или $4,65 \text{ mmol/l}$).

Retrovir е противопоказан при новородени с хипербилирубинемия, изискваща лечение, различно от фототерапия, или с нива на трансаминазата, увеличени повече от пет пъти над горната граница на нормата.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Retrovir не лекува HIV инфекцията или СПИН. Пациентите, приемащи Retrovir и друга антиретровирусна терапия могат да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията.

Едновременната употреба на рифампицин или ставудин със зидовудин трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Хематологични нежелани реакции:

Анемия (обикновено се наблюдава след 6 седмици от лечението, но понякога и по-рано), неутропения (обикновено след 4 седмици, но понякога и по-рано) и левкопения (обикновено вследствие на неутропенията) могат да се очакват при пациенти, лекувани с Retrovir. Те се наблюдават по-често в напреднал стадий на HIV заболяването и при малки регенераторни костномозъчни резерви преди лечението, както и при дози надвишаващи $1200\text{-}1500 \text{ mg/ден}$ (вж. точка 4.8).

Хематологичните параметри трябва да се проследяват внимателно. При пациентите с напреднало симптоматично HIV заболяване в най-общия случай се препоръчва изследване на кръвната картина най-малко на всеки две седмици през първите 3 месеца на лечението и най-малко един път месечно след това. В зависимост от общото състояние на пациента изследванията на кръвната картина може да се извършват по-рядко, например на всеки 1-3 месеца.

При спадане на хемоглобина между $7,5 \text{ g/dl}$ ($4,65 \text{ mmol/l}$) и 9 g/dl ($5,59 \text{ mmol/l}$) или ако броят на неутрофилните гранулоцити спадне между $0,75 \times 10^9/l$ и $1,0 \times 10^9/l$, дневната доза може да се намали. Приемът на намалена доза продължава до връщане на хематологичните показатели в референтни граници. Възстановяването се улеснява и чрез кратко спиране на лечението за 2 до 4 седмици. Възстановяване функциите на костния мозък настъпва в рамките на 2 седмици. След това може да се назначи ниска доза Retrovir. При тежка анемия намаляването на дозите може да се съчетае с хемотрансфузии (вж. точка 4.3).

Лактатна ацидоза: При пациенти, лекувани с нуклеозидни аналози са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, придружена обикновено от хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт (гадене, повръщане и коремна болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (вкл. двигателна слабост).



Лактатната ацидоза е свързана с висока смъртност и може да бъде придружена от панкреатит, чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Лактатната ацидоза обикновено се наблюдава след няколко месеца лечение.

Лечението с нуклеозидни аналози трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия, или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

Нуклеозидните аналози трябва да се прилагат с повишено внимание при всички пациенти (особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за развитие на чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (вкл. някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите, ко-инфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин могат да представляват група със специфичен риск.

Необходимо е да се проследява внимателно състоянието на пациентите с повишен риск от лактатна ацидоза.

Митохондриална токсичност: В изследвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни новородени, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално. Основните нежелани реакции, за които е съобщавано са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са временни. Съобщавани са и някои къснопоявяващи се неврологични нарушения (хипертония, гърч, абнормално поведение). Засега не е установено дали неврологичните нарушения са временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено *in utero* на действието на нуклеозидни или нуклеотидните аналози, дори HIV-отрицателните деца, трябва да бъде проследено клинично и с лабораторни изследвания. В случай на съответни признаци и симптоми, трябва да бъде направено цялостно проучване за възможна митохондриална дисфункция. Тези находки не променят настоящите национални препоръки за използване на противоретровирусната терапия при бременни жени като превенция на вертикалната трансмисия на HIV.

Липодистрофия: Комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти. Не са изяснени дългосрочните последици на това явление. Не е напълно установен и механизмът, по който се появява. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PIs), и липоатрофията и нуклеозидните аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като по-възрастни пациенти, както и с фактори, определящи се от лекарствата, като по-голяма продължителност на противоретровирусното лечение и свързани метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва и оценка на физически белези за преразпределение на мазнините. Трябва да се обмисли измерване нивата на серумните липиди и кръвната захар на гладно. Нарушенията в липидната обмяна трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини (вж. точка 4.8).

Чернодробно заболяване: Клирънсът на зидовудин при пациенти с леко чернодробно увреждане без цироза [Child-Pugh скор 5-6] е подобен на наблюдавания при здрави лица, затова не се налага промяна на дозата. При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане без цироза [Child-Pugh скор 7-15] не могат да се направат специфични препоръки за дозиране поради голямата вариабилност на експозициите на зидовудин. Затова употребата на зидовудин при тази група пациенти не се препоръчва.

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск за тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай, че се прилага едновременно противовирусно лечение на хепатит В и С,



моля потърсете също съответна информация за лекарствени продукти, които се използват.

При пациентите с вече съществуваща чернодробна дисфункция, включително с хроничен активен хепатит, отклоненията в чернодробните функционални тестове по време на комбинирана антиретровирусна терапия са по-чести. Чернодробните функционални тестове трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Синдром на имунна реактивация: В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и това да причини сериозно влошаване на клиничното състояние или утежняване на симптомите. Обикновено такива реакции са били наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започването на комбинираната антиретровирусна терапия (CART). Такива примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначава лечение.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани относно едновременната употреба на Retrovir с лекарствата, които ползват без лекарско предписание (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че лечението с Retrovir не предпазва от предаване на HIV-инфекцията на други хора чрез сексуален контакт или по кръвен път.

Употреба при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания: вижте точка 4.2.

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Ограничени данни предполагат, че едновременната употреба на зидовудин с рифампицин намалява AUC (площта под кривата на плазмената концентрация) на зидовудин с $48\% \pm 34\%$. Това може да доведе до частична или пълна загуба на ефикасността на зидовудин (вж. точка 4.4). Едновременната употреба на рифампицин и зидовудин трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Комбинацията на зидовудин със stavudine е антагонистична *in vitro*. Едновременната употреба на ставудин със зидовудин трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Пробенцид увеличава AUC на зидовудин със 106 % (в диапазона от 100 до 170 %). Пациентите, приемащи двете лекарства, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за прояви на хематологична токсичност.

При едновременно приложение с ламивудин е наблюдавано умерено увеличаване на C_{max} (28 %) за зидовудин, докато общата експозиция (AUC) не се променя съществено. Зидовудин не повлиява фармакокинетиката на ламивудин.

При лечение с Retrovir, при някои пациенти са установени ниски плазмени нива на фенитоин, докато при един болен са наблюдавани високи нива. Тези наблюдения предполагат, че плазмените нива на фенитоин трябва да се проследяват внимателно при пациенти,



приемащи едновременно двата продукта.

При фармакокинетично изпитване едновременното приложение на зидовудин и атоваквон е показало намаляване на клирънса на зидовудин след перорално приложение, довеждащо до $35\% \pm 23\%$ увеличение на AUC на зидовудин в плазмата. Не е установен механизмът на взаимодействие и тъй като с атоваквон суспензия могат да се достигнат по-високи концентрации на атоваквон е възможно по-големи промени в стойностите на AUC за зидовудин да бъдат индуцирани, когато атоваквон се прилага като суспензия. При ограничените налични данни, клиничната значимост на тези резултати е неизвестна.

Едновременната употреба на зидовудин с валпроева киселина, флуконазол или метадон показва увеличаване на AUC, със съответстващо намаляване на техния клирънс. Тъй като са налични само ограничени факти, клиничната значимост на тези данни е неясна, но ако зидовудин се използва съвместно с валпроева киселина, флуконазол или метадон, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за потенциална токсичност на зидовудин.

Едновременното лечение, особено при интензивна терапия, с потенциално нефротоксични или миелосупресивни лекарства (напр. при системно приложение на пентамидин, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин) може също да увеличи риска от нежелани реакции към зидовудин. Ако е необходимо едновременно лечение с някое от тези лекарства, то тогава трябва да се обърне допълнително внимание при контролирането на бъбречната функция и хематологичните параметри и, ако е необходимо, дозировката на едно или на повече от лекарствата трябва да бъде намалена.

Ограничените данни от клинични изпитвания не показват значително увеличен риск от нежелани реакции към зидовудин, приеман едновременно с ко-тримоксазол, аерозолна форма на пентамидин, пириметамин и ацикловир в профилактични дози.

Таблетките кларитромицин намаляват резорбцията на зидовудин. Това може да се избегне чрез разделяне приемите на зидовудин и кларитромицин най-малко с два часа.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на Retrovir при бременни след 14 гестационна седмица, с последващо лечение и на новородените, значително намалява предаването на HIV от майката на плода, базирано на вирусни култури при бебетата.

Резултатите от основно плацебо контролирано изпитване в Съединените щати показват, че Retrovir намалява предаването на вируса от майката на плода с приблизително 70%. В това изпитване бременните жени са имали брой на CD4-клетките от 200 до 1818/ т^3 (средно 560 т^3 в групата на лекуваните), започнали са лечението между 14 и 34 гестационна седмица и не са имали клинични индикации за лечение с Retrovir.

Техните новородени са приемали Retrovir перорално до 6-седмична възраст.

Решението да се намали риска от предаване на HIV от майката на детето трябва да се основава на баланса между потенциалните ползи и потенциалният риск. Жените, обмислящи употребата на Retrovir по време на бременността си с цел предпазване от предаване на HIV на техните деца, трябва да бъдат уведомени, че в някои случаи може да има предаване на вируса, въпреки провежданото лечение.

Ефикасността на зидовудин за редуциране предаването на инфекцията от майката на плода при жени, предварително лекувани продължително със зидовудин или с други антиретровирусни лекарства, или при жени, инфектирани с HIV щамове с намалена чувствителност към зидовудин, не е установена.

Не е установено дали приложението на Retrovir *in utero* и след раждането има късни последици.



Установените канцерогенност и мутагенност при животни не позволяват да се изключи канцерогенен риск при човека (вж. точка 5.3). Не е ясно значението на описаните находки за инфектираните и неинфектираните новородени, лекувани с Retrovir. Бременни, желаещи да приемат Retrovir по време на бременността, трябва да бъдат информирани относно тези данни.

Поради ограничените данни за употреба на Retrovir по време на бременността, този лекарствен продукт би трябвало да се използва преди 14-та гестационна седмица, само когато потенциалната полза за майката и плода надвишава рисковете. Проучвания при бременни плъхове и зайци, получавали перорално зидовудин в дози до 450 и 500 mg/kg/дневно, респективно, по време на главния период на органогенезата, не показват данни за тератогенност. Все пак е наблюдавано статистически значимо увеличаване на случаите на фетална резорбция при плъхове, получавали 150 до 450 mg/kg/дневно и при зайци, получавали 500 mg/kg/дневно.

Отделно проучване, докладвано впоследствие, установява, че при плъхове, получавали доза от 3000 mg/kg/дневно - доза, много близка до средната перорална летална доза (3683 mg/kg), се наблюдават явни признаци на токсичност при майката и увеличаване честотата на малформациите при плода. Няма данни за тератогенност по време на същото изследване, когато са използвани по-ниски дози (600 или по-малко mg/kg/дневно).

Фертилитет:

Зидовудин не намалява фертилитета при мъжки или женски плъхове, приемали перорално дози до 450 mg/kg/дневно. Няма данни за ефект на Retrovir върху фертилитета при жените. При мъжете няма данни Retrovir да променя броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

Кърмене:

За избягване предаването на HIV специалистите препоръчват по възможност жените, инфектирани с HIV да не кърмят. След прием на единична доза 200 mg зидовудин от HIV инфектирани жени, средната концентрация на зидовудин в кърмата е подобна на тази в серума. Тъй като зидовудин и вирусът преминават в кърмата, препоръчва се родилките, приемащи Retrovir, да не кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания, проучващи влиянието на Retrovir върху способността за шофиране и работа с машини. От фармакологичните данни на лекарството не могат да се предвидят вредни ефекти върху тези дейности. Въпреки това, клиничният статус на пациента и профила на нежеланите лекарствени реакции на Retrovir би трябвало да се имат предвид, когато се обсъждат способността за шофиране и работас машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са подобни при деца и възрастни. Най-сериозните нежелани реакции включват анемия (която би могла да изисква кръвопреливане), неутропения и левкопения. Те настъпват по-често при по-високи дозировки (1200-1500 mg/дневно) и при пациенти с напреднало HIV заболяване (особено при малък костно-мозъчен резерв преди лечението) и по-специално при пациенти с брой на CD4+ клетките по-малък от 100/mm³. Може да се наложи намаляване на дозировката или прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Честотата на неутропенията се увеличава също при пациентите, чийто брой на неутрофилите и нива на хемоглобина и серумния витамин B₁₂ са били ниски в началото на лечението с Retrovir.



Следващите събития се описват при лечение с Retrovir.

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението, са изброени по-долу в зависимост от телесната система, органната група и абсолютната честота. Честотите са определени като: много чести (над 10%), чести (1-10%), не чести (0,1-1%), редки (0,01-0,1%) и много редки (под 0,01%).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: анемия, неутропения и левкопения

Нечести: тромбоцитопения и панцитопения с костномозъчна хипоплазия

Редки: изолирана аплазия на червените кръвни клетки

Много редки: апластична анемия

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: анорексия и лактатна ацидоза при отсъствие на хипоксемия

Психични нарушения

Редки: безпокойство и депресия

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие

Чести: замайване

Редки: безсъние, парестезия, сънливост, загуба на остротата на мисленето, гърчове

Сърдечни нарушения

Редки: кардиомиопатия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: диспнея

Редки: кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене

Чести: повръщане, коремна болка и диария

Нечести: флатуленция

Редки: пигментации по лигавицата на устната кухина, нарушение на вкусовите възприятия и диспепсия. Панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения

Чести: повишени стойности на чернодробните ензими в кръвта и билирубин

Редки: чернодробни нарушения, като например тежка хепатомегалия със стеатоза

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив и сърбеж

Редки: пигментация на ноктите и кожата, уртикария и изпотяване



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: миалгия

Нечести: миопатия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: често уриниране

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: неразположение

Нечести: повишена температура, генерализирана болка и астения

Редки: втрисане, гръдна болка и грипозодобен синдром

Натрупаните от плацебо-контролирани и отворени изпитвания данни, показват, че честотата на поява на гадене, както и на другите често докладвани нежелани събития значително намалява след първите седмици на прием на Retrovir.

Нежелани лекарствени реакции при приложение на Retrovir с цел предотвратяване предаването на HIV от майката на плода:

В едно плацебо контролирано изпитване, клиничните нежелани събития и лабораторните отклонения са подобни в групите, лекувани с Retrovir или плацебо. Все пак е наблюдавана тенденция леката и умерена анемия да се появяват по-често преди раждането при жените, лекувани със зидовудин.

По време на същото изпитване е установено, че хемоглобиновите концентрации при новородени, лекувани с Retrovir, са по-ниски в сравнение с плацебо, но това не е налагало хемотрансфузия. Анемията отзвучава 6 седмици след спиране на лечението с Retrovir. Другите установени клинично проявени нежелани събития и лабораторни отклонения са подобни в групите, лекувани с Retrovir или плацебо. Късни последици от терапията с Retrovir *in utero* и върху новороденото не са установени.

При приложение на нуклеозидни аналози са докладвани случаи на лактатна ацидоза, понякога фатални. Обикновено те са свързани с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза (вж. точка 4.4).

Комбинираната противоретровирусна терапия се свързва с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти, включващо загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на дорзоцервикална мазнина (бизонска гърбица).

Комбинираната противоретровирусна терапия се свързва с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (вж. точка 4.4).

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

4.9. Предозиране

Симптоми:

При остро предозиране на зидовудин не са установени специфични симптоми или



белези, освен изброените като нежелани реакции - главоболие, повръщане, умора и много рядко хематологични промени. Описан е един случай на неопределено количество приета доза зидовудин, с плазмени нива на зидовудин, съответстващи на предозиране с повече от 17 g, но без ранни хематологични, биохимични и клинични промени.

Лечение:

Пациентите да се наблюдават за прояви на токсичност (виж. 4.8), като може да се назначи подходяща поддържаща терапия.

Хемодиализата и перитонеалната диализа имат ограничено значение за елиминирането на зидовудин, но улесняват елиминирането на метаболита глюкуронид.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група - нуклеозиден аналог. АТС код: J05A F01

Механизъм на действие: Зидовудин е антивирусен агент, високоактивен в условия *in vitro* спрямо ретровируси, в това число и срещу човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

Зидовудин се фосфорилира в здрави и инфектирани клетки до монофосфат (MP) от клетъчната тимидинкиназа. Последващо фосфорилиране до дифосфат (DP) и трифосфат (TP) се катализира съответно от клетъчните тимидилаткиназа и неспецифични кинази.

Зидовудин-TP е едновременно инхибитор и субстрат на вирусната обратна транскриптаза. По-нататъшното формиране на про-вирусна ДНК верига е блокирано от включването на зидовудин-MP във веригата с последващо прекъсване на веригата.

Конкурентното инхибиране на вирусната обратна транскриптаза от зидовудин-TP е около 100 пъти по-високо, отколкото за клетъчната ДНК α -полимераза.

Клинична вирусология:

Връзката между чувствителността на HIV към зидовудин в условия *in vitro* и клиничния отговор към лечението все още е обект на проучвания. Тестовете за чувствителност в условия *in vitro* не са стандартизирани, като резултатите могат да варират. Причина за това може да са различните методологични фактори.

От пациенти на продължителна терапия с Retrovir се изолират щамове с понижена чувствителност към зидовудин *in vitro*. Данните показват, че честотата и степента на загуба на чувствителност *in vitro*, са много по-ниски при лечение в началните стадии на заболяването.

Ползата от монотерапия се ограничава от отслабването на чувствителността и развитието на зидовудин-резистентни щамове. При клинични изпитвания, крайните резултати показват, че зидовудин, особено в комбинация с ламивудин, а също и с диданозин или залцитабин, води до значително намаляване на риска от прогресиране на заболяването и смъртност. Употребата на протеазен инхибитор в комбинация със зидовудин и ламивудин, разкрива допълнителна полза за задържане прогресирането на заболяването и увеличаване преживяемостта, в сравнение с употребата на двойната комбинация.

Противоретровирусната ефикасност *in vitro* на комбинациите от антиретровирусни агенти продължава да се изследва. Проведени са клинични и *in vitro* изследвания на ефекта от комбинацията на зидовудин и ламивудин. Резултатите показват, че зидовудин-резистентните щамове на вируса стават зидовудин-чувствителни, когато едновременно развият резистентност към ламивудин. Клинични доказателства сочат, че комбинацията ламивудин със зидовудин забавя развитието на резистентни щамове на вируса към зидовудин при пациенти, нелекувани до момента с антиретровирусна терапия.

Някои *in vitro* изследвания са доказали, че зидовудин има адитивен или синергичен ефект в комбинация с други анти-HIV продукти, напр. ламивудин, диданозин и α -интерферон,



инхибирайки репликацията на HIV в клетъчни култури. *In vitro* изследванията показват, че тройните комбинации на нуклеозидни аналози или на два нуклеозидни аналога и протеазен инхибитор са по-ефективни в инхибирането на цитопатичния ефект на HIV-1, от терапията с един или два продукта.

Резистентността към тимидинови аналози (един от които е зидовудин) е добре охарактеризирана и обсъдена чрез стъпаловидно натрупване на до шест специфични мутации на HIV обратната транскриптаза при кодони 41, 67, 70, 210, 215 и 219. Вирусите придобиват фенотипна резистентност към тимидиновите аналози чрез комбиниране на мутации при кодони 41 и 215 или чрез натрупването на поне 4 от шестте мутации. Тези мутации от тимидинови аналози самостоятелно не причиняват висока кръстосана резистентност към никой от другите нуклеозиди, позволявайки последваща употреба на всеки от другите одобрени инхибитори на обратната транскриптаза.

Два модела на мутации, предизвикващи мултилекарствена резистентност – първият, характеризиран с мутации в HIV обратната транскриптаза при кодони 62, 75, 77, 116 и 151, а вторият – включващ T69S-мутация плюс 6-та основна двойка, вмъкната на същото място, довеждат до фенотипна резистентност към AZT, както и към другите одобрени нуклеозиди, инхибитори на обратната транскриптаза. Всеки от тези два модела на мутации, довеждащи до мултинуклеозидна резистентност, ограничава силно бъдещите терапевтични възможности.

В клинично изпитване US ACTG076 Retrovir показва ефективност в намаляване степента на предаването на HIV-1 от майката на плода (23% степен на инфектиране за плацебо срещу 8% за зидовудин), когато се прилага (100 mg 5 пъти дневно) на HIV-позитивни бременни жени (от 14-34 гестационна седмица) и на техните новородени деца (2mg/kg на 6 часа) до 6-седмична възраст. В по-краткотрайно изпитване 1998 Thailand CDC, е установено че, употребата само на перорална терапия с Retrovir (300 mg 2 пъти дневно) от 36 гестационна седмица до раждането, също намалява степента на предаването на HIV от майката на плода (19% степен на инфектиране за плацебо срещу 9% за зидовудин). Тези данни и резултатите от публикувано изпитване, сравняващо схемите на използване на зидовудин за предотвратяване предаването на HIV от майката на плода, показват, че краткото лечение на майката (от 36 гестационна седмица) е по-малко ефективно в сравнение с по-продължителното лечение (от 14-34 гестационна седмица) за намаляване на перинаталното предаване на HIV.

5.2. Фармакокинетични свойства

Възрастни:

Резорбция

Зидовудин се резорбира добре в червата с бионаличност 60-70 % при всички изследвани дози. При изпитване за биеквивалентност средните равновесни стойности (CV%) на $C_{[ss]max}$, $C_{[ss]min}$ и $AUC_{[ss]}$ при 16 пациента, получаващи зидовудин таблетки 300 mg два пъти дневно, са били съответно 8,57 (54%) $\mu\text{g/ml}$ (2,29 $\mu\text{g/ml}$); 0,08 (96%) $\mu\text{g/ml}$ (0,02 $\mu\text{g/ml}$) и 8,39 (40%) $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (2,24 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$).

Разпределение

Средният терминален плазмен полуживот след интравенозно приложение на Retrovir е 1,1h, средният клирънс 27,1 ml/min/kg и обем на разпределение 1,6 l/kg.

При възрастни средното съотношение между концентрациите на зидовудин в ликвор и плазма 2 до 4 часа след приема е приблизително 0,5. Данните сочат, че зидовудин преминава през плацентата, открива се в амниотичната течност и феталната кръв. Наличие на зидовудин е установено и в спермата и кърмата.



Свързването с плазмените протеини е сравнително ниско (34 - 38 %) и лекарствени взаимодействия, свързани с изместване от мястото на свързване не се очакват.

Метаболизъм

Зидовудин се елиминира главно чрез свързване в черния дроб до неактивен метаболит (глюкуронид). Главният метаболит на зидовудин в плазмата и урината е 5'-глюкуронид. Той представлява около 50-80 % от приетата доза и се екскретира с урината. 3'-амино-3'-деокситимидин (АМТ) е друг метаболит на зидовудин и се открива след интравенозно приложение.

Екскреция

Бъбречният клирънс на зидовудин надвишава този на креатинина, което е белег за значителна тубулна секреция.

Деца:

Резорбция

При деца на възраст над 5-6 месеца фармакокинетиката е подобна на тази при възрастни. Зидовудин се резорбира добре в червата и при всички изследвани дози има бионаличност 60-74 %, средно 65 %. Нивата на C_{ss}max са 4,45 µM (1,19 µg/ml), при доза 120 mg/m² Retrovir сироп и 7,7 µM (2,06 µg/ml), при 180 mg/m². Дози от 180 mg/m², приложени 4 пъти дневно при деца, показват подобна системна експозиция (24 h AUC 40,0 hr µM или 10,7 hr µg/ml) като дози от 200 mg, приложени 6 пъти дневно при възрастни (40,7 hr µM или 10,9 hr µg/ml).

Разпределение

При интравенозно приложение средният терминален плазмен полуживот и общият клирънс са съответно 1,5 часа и 30,9 ml/min/kg.

При деца средното съотношение между концентрациите на зидовудин в ликвор и плазма е 0,52 - 0,85, определено по време на перорална терапия 0,5 - 4 часа след приема и 0,87, определено по време на интравенозна терапия 1-5 часа след едночасова инфузия. По време на продължителна интравенозна инфузия съотношението на средните равновесни (steady-state) концентрации в ликвор/плазма е 0,24.

Метаболизъм

Главен метаболит е 5'-глюкуронид. След интравенозно приложение в урината се откриват непроменени 29 % от приетата доза, а 45 % се екскретират под формата на глюкуронид.

Екскреция

Бъбречният клирънс на зидовудин значително надвишава този на креатинина, което е белег за значителна тубулна секреция.

Съществуват ограничени данни за фармакокинетиката на зидовудин при новородени и бебета. Те показват намалено глюкурониране, което води до повишена бионаличност, забавен клирънс и удължен полуживот при бебета под 14-дневна възраст. След тази възраст фармакокинетиката е подобна на тази при възрастни.

Бременност:

Проведени са проучвания върху фармакокинетиката на зидовудин при 8 бременни по време на третия триместър на бременността. Не се доказва кумулиране на лекарството. Фармакокинетиката е подобна на тази при небременни възрастни. Тъй като зидовудин преминава пасивно хематоплацентарната бариера, плазмените концентрации на зидовудин в



плода при раждането са били практически еднакви с тези в плазмата на майката при раждането.

Пациенти в напреднала възраст:

Няма специфични данни относно фармакокинетиката на зидовудин при пациенти в напреднала възраст.

Бъбречно увреждане:

Данните за фармакокинетиката на зидовудин при пациенти с бъбречно увреждане са ограничени (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане:

Данните за фармакокинетиката на зидовудин при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени (вж. точка 4.2).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност:

При проведеният Ames тест не се установява мутагенност. Зидовудин проявява слаби мутагенни свойства в изследвания в миша лимфомна клетъчна линия и при изследване *in vitro* за клетъчна трансформация. Кластогенни ефекти са наблюдавани при човешки лимфоцити *in vitro* и в микронуклеус изследвания при многократно перорална доза при плъхове и мишки *in vivo*. Цитогенетичното изследване *in vivo* при плъхове не доказва хромозомни промени. Проведено е изследване на лимфоцити от периферна кръв на 11 болни от СПИН. Установява се повишена честота на хромозомни аберации при лекувани с Retrovir, в сравнение с нелекувани. Пилотно изпитване е показало, че зидовудин се включва в ядрената ДНК на левкоцитите при възрастни, включително при бременни жени, приемащи зидовудин за лечение на HIV-1 инфекция или за предотвратяване предаването на вируса от майката на детето. Зидовудин се включва също така в ДНК на левкоцитите от кръвта на пъпната връв при бебета, родени от лекувани със зидовудин майки. Трансплацентарно изпитване за генотоксичност, проведено при маймуни, съпоставя зидовудин, прилаган като монотерапия, с комбинацията от зидовудин и ламивудин при експозиция, еквивалентна на тази при хората. Резултатите от изпитването показват, че зародишите, изложени на комбинацията *in utero*, са с по-висока степен на инкорпориране на нуклеозидните аналози в ДНК в множество органи на плода, както и с по-голямо скъсяване на теломерите в сравнение със зародишите, експонирани на монотерапия със зидовудин. Клиничното значение на тези находки не е изяснено.

Канцерогенност:

При изследвания с мишки и плъхове с перорално приложение се установяват късно развиващи се вагинални епителни тумори. Последващо изследване за канцерогенност с интравагинално приложение е потвърдило хипотезата, че вагиналните епителни тумори, се дължат на продължителната локална експозиция на вагиналния епител на високи концентрации на неметаболизиран зидовудин, отделен с урината. Не са наблюдавани други лекарствено свързани тумори при двата пола на двата биологични вида.

Проведени са 2 трансплацентарни изследвания по отношение на канцерогенезата при мишки. При едно от тях на US National Cancer Institute, зидовудин е приложен в максимално поносимата доза на бременни мишки между 12 и 18 гестационен ден. При поколението, подложено на най-високата доза от 420 mg/kg телесна маса 1 година след раждането, се установява нарастване броя на туморите на белите дробове, черния дроб и женската полова система.



При второто изследване е прилаган зидовудин на мишки в дози до 40 mg/kg в продължение на 24 месеца като се започне от 10 гестационен ден. Свързаните с лечението находки се ограничават до късно развиващи се вагинални епителни тумори, които се наблюдават с подобна честота и време на настъпване, както и при стандартното изследване за канцерогенност при перорален прием. Така, това второ изследване доказва, че зидовудин не действа като трансплацентарен канцерогенен фактор.

Заклучението е, че резултатите от първото изследване представят хипотетичния риск за трансплацентарна канцерогенност, докато намаляването на риска от утероплацентарна инфекция с HIV на неинфектирано дете чрез приложение на зидовудин по време на бременност е добре доказано.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на капсулата:

Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка:

E171 титанов диоксид
Желатин
Индиго кармин E132
Полисорбат 80

Масло:

Opascode S-IR-8100 HV Black
(съдържащ черен железен оксид E172)

6.2. Несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

Съгласна бутилка, съдържаща 100 капсули.

6.6. Специални мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. Притежател на разрешението за употреба

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
1408 София
България

8. Номер на разрешението за употреба

№ 20020588

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешение: 28 април 1988 г.
Дата на последно подновяване: 06 декември 2007 г.

10. Дата на актуализация на текста

