

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ретровир 100 mg капсули, твърди
Retrovir 100 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула Ретровир съдържа 100 mg зидовудин (*zidovudine*).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда.

Твърди желатинови капсули, с матово бяло покритие, шамповани с "GSYJU".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

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

Ретровир 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

Ретровир трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Ретровир се предлага и под формата на перорален разтвор.

Дозировка при възрастни и юноши с телесно тегло най-малко 30 kg:

Обичайната препоръчителна доза на Ретровир в комбинация с други антиретровирусни продукти е 250 mg или 300 mg два пъти дневно.

Дозировка при деца:

Деца с телесно тегло над 21 kg и под 30 kg:

Препоръчителната доза Ретровир е две капсули от 100 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни продукти.

Деца с телесно тегло най-малко 14 kg и ≤ 21 kg: Препоръчителната доза Ретровир е една капсула от 100 mg, приета сутрин, и две капсули от 100 mg, приети вечер.

Деца с телесно тегло най-малко 8 kg и под 14 kg:

Препоръчителната доза зидовудин е една капсула от 100 mg два пъти дневно.

Наличните данни не са достатъчни, за да се направят специфични препоръки за дозиране при деца с телесно тегло под 4 kg (Вижте по-долу предаване на вируса от майката на плода и точка 5.2).

Телесно тегло (kg)	Сутрин	Вечер	Дневна доза (mg)
8-13	една капсула от 100 mg	една капсула от 100 mg	200
14-21	една капсула от 100 mg	две капсули от 100 mg	300
22-30	две капсули от 100 mg	две капсули от 100 mg	400

За дозиране при деца с телесно тегло под 8 kg и за деца с телесно тегло над 8 kg, но които не могат да поглъщат капсули, се прилага перорален разтвор (вижте КХП на Ретровир 10 mg/ml перорален разтвор).

Дозировка за предотвратяване предаването на вируса от майката на плода:

Препоръчителната доза Ретровир 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 трябва да се приложи интравенозно Ретровир 2 mg/kg телесно тегло за 1 час, последвано от продължителна интравенозна инфузия от 1 mg/kg/h до клампиране на пъпната връв.

На новороденото се прилага Ретровир перорален разтвор в доза 2 mg/kg, на всеки 6 часа, като се започва 12 часа след раждането и се продължава до 6-та седмица (например 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 Ретровир 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 Ретровир.

Промени в дозировката при пациенти с хематологични нежелани реакции:

При пациенти, при които нивото на хемоглобина или броя на неутрофилите спадне до клинично значими стойности, трябва да се обсъди замяна на зидовудин. Трябва да се изключат други потенциални причини за анемия или неутропения. При липса на алтернативно лечение трябва да се обсъди намаляване на дозата или спиране на лечението с Ретровир (вж. точки 4.3 и 4.4).

Дозировка при пациенти в старческа възраст:

Не са провеждани изследвания на фармакокинетиката на зидовудин при пациенти на възраст над 65 години и няма налични специфични данни. Все пак, 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 Ретровир.

Дозировка при бъбречно увреждане:

Препоръчителната доза при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/min) и при пациенти с бъбречно увреждане в краен стадий на поддържаща хемодиализа или перитонеална диализа е 100 mg на всеки 6 до 8 часа (300-400 mg дневно). Клиничният отговор и промените в хематологичните показатели може да наложат последваща промяна на дозата (вж. точка 5.2).

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 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 Ретровир е противопоказано при пациенти със свръхчувствителност към зидовудин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Ретровир не трябва да се прилага при пациенти с необичайно нисък брой неутрофили (под $0,75 \times 10^9/l$) или при необичайно ниско ниво на хемоглобина (под 7,5 g/dl или 4,65 mmol/l).

Ретровир 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

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Ретровир не води до излекуване на HIV инфекцията или СПИН. Пациентите, приемащи Ретровир 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:

При пациенти, лекувани с Ретровир могат да се очакват анемия (обикновено се наблюдава след 6 седмици от лечението, но понякога и по-рано), неутропения (обикновено се наблюдава след 4 седмици от лечението, но понякога и по-рано) и левкопения (обикновено вследствие на неутропенията). Те се наблюдават по-често при високи дози (1 200-1 500 mg дневно) и при пациенти с беден костно-мозъчен резерв преди лечението, особено при напреднало HIV заболяване (вж. точка 4.8).

Хематологичните параметри трябва да се проследяват внимателно. При пациентите с напреднало симптоматично HIV заболяване обикновено се препоръчва кръвните изследвания да бъдат извършвани най-малко на всеки две седмици през първите три месеца от лечението и най-малко веднъж месечно след това. В зависимост от общото състояние на пациента, изследванията на кръвната картина могат да се извършват по-рядко, например на всеки 1-3 месеца.

При спадане на хемоглобина между 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) и 9 g/dl (5,59 mmol/l) или ако броят на неутрофилите спадне между $0,75 \times 10^9/l$ и $1,0 \times 10^9/l$, дневната доза може да се намали, докато няма данни за възстановяване функциите на костния мозък. Възстановяването се улеснява и чрез кратко спиране на лечението за 2 до 4 седмици. Възстановяване функциите на костния мозък обикновено настъпва в рамките на 2 седмици, след което може да се започне отново

терапия с Ретровир при намалени дози. При пациенти с тежка анемия, коригирането на дозата не винаги изключва необходимостта от трансфузии (вж. точка 4.3).

Лактатна ацидоза: При приложение на зидовудин са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, обикновено комбинирана с хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени симптоми от страна на храносмилателната система (гадене, повръщане и коремна болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (включително двигателна слабост).

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

Лактатната ацидоза обикновено се наблюдава след няколко месеца лечение.

Лечението със зидовудин трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресираща хепатомегалия, или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

Зидовудин трябва да се прилага 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 (включително някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите, коинфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин, могат да представляват група със специфичен риск.

Пациентите с повишен риск е необходимо да се проследяват внимателно.

Митохондриална дисфункция след експозиция in utero: Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Липоатрофия: Лечението със зидовудин се свързва със загуба на подкожна мастна тъкан, което се свързва с митохондриална токсичност. Честотата и тежестта на липоатрофията са свързани с кумулативната експозиция. Тази загуба на мастна тъкан, която е най-видима по лицето, крайниците и хълбоците, може да не е обратима при преминаване към терапия без зидовудин. Пациентите трябва да се оценяват редовно за признаци на липоатрофия по време на терапия със зидовудин и продукти, съдържащи зидовудин (Combivir и Trizivir). При съмнение за развитие на липоатрофия трябва да се назначи алтернативно лечение.

Тегло и метаболитни параметри: По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво

конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

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 [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.

Пациенти 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 имайте предвид също съответната продуктова информация за лекарствените продукти, които се използват.

Пациенти с вече съществуващо чернодробно нарушение, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на патологични промени в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Синдром на имунна реактивация: При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеца от започване на КАРТ. Такива примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнишни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves и аутоимунен хепатит), обаче съобщаваното време до началото им варира и те може да настъпят много месеци след започване на лечението.

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

Употреба при пациенти в старческа 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 (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Пациенти със съпътстваща инфекция с хепатит С вирус: Не се препоръчва едновременното приложение на рибавирин със зидовудин поради повишен риск от развитие на анемия (вж. точка 4.5).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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. Едновременната употреба на рифампицин и зидовудин трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Комбинацията на зидовудин със ставудин 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 наблюдавани внимателно 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 Ретровир, 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 двете лекарства.

Атоваквон: зидовудин не показва повлияване на фармакокинетиката на атоваквон. Все пак, фармакокинетичните данни показват, че атоваквон намалява степента на метаболизъм на зидовудин до неговия глюкурониран метаболит (AUC на зидовудин в стационарно състояние е повишено с 33%, а пиковата плазмена концентрация на глюкуронирания метаболит е намалена с 19%). При дози на зидовудин от 500 или 600 mg/дневно е малко вероятно триседмичен съпътстващ курс на лечение с атоваквон за лечение на остра пневмоцистна пневмония (PCP) да доведе до повишена честота на нежелани лекарствени реакции поради по-високи плазмени концентрации на зидовудин. При пациенти на продължителна терапия с атоваквон проследяването трябва да е с повишено внимание.

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 едновременно с валпроева киселина, флуконазол или метадон, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за потенциална токсичност на зидовудин.

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема, използвана за лечение на HIV, въпреки че точният механизъм не е изяснен. Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради увеличен риск от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е установено, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната антиретровирусна терапия. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, индуцирана от зидовудин.

Едновременното лечение, особено при интензивна терапия, с потенциално нефротоксични или миелосупресивни лекарства (напр. при системно приложение на пентамидин, дапсон, приметамин, 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.

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

Кларитромицин таблетки намалява резорбцията на зидовудин. Това може да се избегне чрез

разделяне приемите на зидовудин и кларитромицин най-малко с два часа.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни (вж. точка 5.3), както и клиничния опит при бременни жени. В този случай зидовудин, прилаган при бременни жени с последващо лечение на новородените кърмачета, е показал намаляване на честотата на предаване на HIV от майката на плода.

Голям количество данни от бременни жени (повече от 3 000 случая на експозиция през първия триместър и повече от 3 000 случая на експозиция през втория и третия триместър) не показват малформативна токсичност. Ретровир може да се използва по време на бременност при клинична необходимост. Рискът от малформации при хора е малко вероятен въз основа на споменатия голям обем данни.

Зидовудин е свързан с открития за репродуктивна токсичност в проучвания при животни (вж. точка 5.3). **Активните съставки на Ретровир могат да инхибират клетъчната ДНК репликация и в едно проучване при животни е показано, че зидовудин е трансплацентарен карциноген.** Клиничната значимост на тези открития не е известна. Установено е преминаване през плацентата на зидовудин при хора.

Митохондриална дисфункция: *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 кърмачета, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

Фертилитет

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

Кърмене

След прием на единична доза от 200 mg зидовудин при жени, инфектирани с HIV, средната концентрация на зидовудин в кърмата е подобна на тази в серума. Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания, проучващи влиянието на Ретровир върху способността за шофиране или 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 профилът на нежеланите лекарствени реакции на Ретровир би трябвало да се имат предвид, когато се обсъждат способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Профилът на нежеланите реакции е подобен при възрастни и деца. Най-сериозните нежелани реакции включват анемия (която би могла да изисква кръвопреливане), неутропения и левкопения. Те настъпват по-често при по-високи дозировки (1 200-1 500 mg/дневно) и при пациенти с напреднало HIV заболяване (особено при беден 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 дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Честотата на неутропения се увеличава също при тези пациенти, при които броят на неутрофилите и нивата на хемоглобина и серумния витамин В₁₂ са били ниски в началото на лечението с Ретровир.

Следните събития са докладвани при пациенти, лекувани с Ретровир.

Нежеланите реакции, които се считат за поне възможно свързани с лечението, са изброени по-долу по системно-органен клас и абсолютна честота. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10000$).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: анемия, неутропения и левкопения

Нечести: панцитопения с костномозъчна хипоплазия, тромбоцитопения

Редки: изолирана аплазия на червените кръвни клетки

Много редки: апластична анемия

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: лактатна ацидоза при отсъствие на хипоксемия, анорексия

Психични нарушения

Редки: безпокойство и депресия

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие

Чести: замаяване

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

Сърдечни нарушения

Редки: кардиомиопатия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: диспнея

Редки: кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене

Чести: повръщане, диария и коремна болка

Нечести: флатуленция

Редки: панкреатит. Пигментации по лигавицата на устната кухина, нарушение на вкусовите възприятия и диспепсия.

Хепатобилиарни нарушения

Чести: повишени стойности на чернодробните ензими и билирубин в кръвта

Редки: чернодробни нарушения, като тежка хепатомегалия със стеатоза

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив и сърбеж

Редки: уртикария, пигментация на ноктите и кожата 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: астения, повишена температура и генерализирана болка

Редки: гръдна болка и грипоподобен синдром, втрисане

Наличните данни от плацебо-контролирани и отворени проучвания показват, че честотата на поява на гадене, както и на другите често докладвани нежелани реакции значително намалява след първите седмици на прием на Ретровир.

Нежелани лекарствени реакции при приложение на Ретровир 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 Ретровир и плацебо. Все пак има тенденция леката и умерена анемия да се наблюдава по-често преди раждането при жените, лекувани със зидовудин.

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

При приложение на зидовудин са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, понякога с фатален изход. Обикновено те са свързани с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза (вж. точка 4.4).

Лечението със зидовудин се свързва със загуба на подкожна мастна тъкан, което е по-видимо по лицето, крайниците и хълбоците. Пациентите, приемащи Ретровир, трябва редовно да бъдат прегледвани и питани за признаци на липоатрофия. Ако се установи развитие на липоатрофия, лечението с Ретровир не трябва да се продължава (вж. точка 4.4).

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни заболявания (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Съобщаваното време на поява обаче е много различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението (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).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения

продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

При остро предозиране на зидовудин не са установени специфични симптоми или признаци, освен изброените като нежелани реакции - умора, главоболие, повръщане 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 (вж. точка 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 глюкуронирания метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група - нуклеозиден аналог, АТС код: J05A F01

Механизъм на действие:

Зидовудин е антивирусно средство, което е високоактивно в условия *in vitro* спрямо ретровируси, включително човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

Зидовудин се фосфорилира в здрави и инфектирани клетки до монофосфат (MP) от клетъчната тимидинкиназа. Последващо фосфорилиране на зидовудин-MP 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, в зависимост от методологичните фактори.

От пациенти на продължителна терапия с Ретровир са изолирани 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 със зидовудин се ограничава от отслабването на чувствителността и развитието на зидовудин-резистентни щамове. При клинични проучвания, 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.

Антиретровирусната ефикасност *in vitro* на комбинациите от антиретровирусни агенти продължава да се изследва. Клинични и *in vitro* проучвания на зидовудин в комбинация с ламивудин 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.

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* със зидовудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин, ламивудин и алфа интерферон).

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, характеризирани 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 зидовудин, както и към другите регистрирани нуклеозидни 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 Ретровир показва ефективност в намаляване степента на предаването на HIV-1 от майката на плода (23% степен на инфектиране за плацебо спрямо 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 (2 mg/kg на 6 часа) до 6-седмична възраст. В по-краткотрайно изпитване 1998 Thailand CDC, е установено че, употребата само на перорална терапия с Ретровир (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 спрямо 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:

Абсорбция

Зидовудин се резорбира добре в червата с бионаличност 60-70 % при всички изследвани дози. При изпитване за биоеквивалентност средните равновесни стойности (CV%) на C[ss]max, C[ss]min и AUC[ss] при 16 пациенти, получаващи зидовудин таблетки 300 mg два пъти дневно,

са били съответно 8,57 (54%) microM (2,29 µg/ml); 0,08 (96%) microM (0,02 µg/ml) и 8,39 (40%) h* microM (2,24h*µg/ml).

Разпределение

Средният терминален плазмен полуживот след интравенозно приложение на Ретровир е 1,1 h, 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.

Биотрансформация

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.

Елиминиране

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

Педиатрична популация:

Абсорбция

При деца на възраст над 5-6 месеца фармакокинетичният профил на зидовудин е подобен на този 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 Ретровир разтвор 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.

Биотрансформация

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.

Елиминиране

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

Наличните данни за фармакокинетиката на зидовудин при новородени и бебета 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 с напредване на бременността. 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.

Старческа възраст:

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

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. Хемодиализата и перитонеалната диализа нямат особен ефект върху елиминирането на зидовудин, но ускоряват елиминирането на глюкуронирания метаболит (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 проведения 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 Ретровир, 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 проучвания с мишки и плъхове с перорално приложение се установяват късно развиващи се вагинални епителни тумори. Последващо проучване 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 лекарственосвързани тумори при двата пола на двата биологични вида.

Проведени са 2 трансплацентарни проучвания 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 проучване 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 проучване доказва, че зидовудин не действа като трансплацентарен канцерогенен фактор.

Заключението е, че резултатите от първото проучване 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.

Репродуктивна токсичност

Проучвания при бременни плъхове и зайци, получавали перорално зидовудин в дози до 450 и 500 mg/kg/ден, 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/ден и при зайци, получавали 500 mg/kg/ден.

Отделно проучване, докладвано впоследствие, установява, че при плъхове, получавали доза от 3 000 mg/kg/ден - доза, много близка до медианата на пероралната летална доза (3 683 mg/kg), се наблюдават явни признаци на токсичност при майката и увеличаване на честотата на малформации при плода. Няма данни за тератогенност по време на същото проучване, когато са използвани по-ниски дози (600 mg/kg/ден или по-малко).

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

Масило:

Capsugel code 10A1 Black или Capsugel code 10A2 Black
(съдържат 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. Вид и съдържание на опаковката

Стъклена бутилка, съдържаща 100 капсули.

Блистерна опаковка от PVC/алуминиево фолио, съдържаща 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20020588

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 април 1988 г.

Дата на последно подновяване: 06 декември 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА