

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. NÁZOV LIEKU

Retrovir 250 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Retrovir 250 mg: 250 mg zidovudínu v jednej tvrdej kapsule.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly

Retrovir 250 mg:

Tvrde želatínové kapsuly s nepriehľadnou modrou vrchnou časťou a nepriehľadnou bielou spodnou časťou s označením GSJV2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Retrovir perorálne liekové formy sú v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami indikované na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) u dospelých a detí.

Retrovir je indikovaný na použitie u HIV-pozitívnych gravidných žien a u ich novorodencov, keďže sa potvrdilo, že znižuje stupeň materno-fetálneho prenosu HIV (pozri časť 4.6).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Retrovirom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s manažmentom infekcie HIV.

Skupiny pacientov

Dospelí a dospievajúci s hmotnosťou minimálne 30 kg

Odporúčaná dávka Retroviru v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami je 250 alebo 300 mg dvakrát denne.

Aby sa zabezpečilo podanie celej dávky, ideálne sa majú kapsuly prehltnúť bez otvorenia. Pacienti, ktorí nie sú schopní kapsuly prehltnúť, ich môžu otvoriť a prášok pridať k malému množstvu poltekutej potravy alebo do nápoja a všetko okamžite skonzumovať.

Deti

Aby sa zabezpečilo podanie celej dávky, ideálne sa majú kapsuly prehltnúť bez otvorenia. Pacienti, ktorí nie sú schopní kapsuly prehltnúť, ich môžu otvoriť a prášok pridať k malému množstvu poltekutej potravy alebo do nápoja a všetko okamžite skonzumovať.

Dostupné údaje neumožňujú stanoviť zvláštne odporúčania pre dávkovanie pre deti s hmotnosťou menej ako 4 kg (pozri Prevencia materno-fetálneho prenosu a časť 5.2).

Starší pacienti

U pacientov nad 65 rokov sa farmakokinetika zidovudínu neskúmala a nie sú dostupné žiadne špecifické údaje. Vzhľadom na potrebu zvláštnej starostlivosti v tejto vekovej skupine pacientov v dôsledku zmien súvisiacich so starnutím, ako je znížená funkcia obličiek a zmeny hematologických parametrov, sa pred a počas používania Retroviru odporúča adekvátne sledovanie.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek sa majú denné dávky upraviť na 300 až 400 mg. Potreba ďalšej úpravy dávkovania sa riadi hematologickými parametrami a klinickou odpoveďou pacienta. Hemodialýza a peritoneálna dialýza nemajú významný účinok na elimináciu zidovudínu, zatiaľ čo eliminácia glukuronidového metabolitu sa zvyšuje. U pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek udržiavaných na hemodialýze alebo na peritoneálnej dialýze sa odporúča dávka 100 mg každých 6 až 8 hodín (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Údaje u pacientov s cirhózou naznačujú, že u pacientov s poškodením funkcie pečene môže dôjsť k akumulácii zidovudínu v dôsledku zníženej glukuronidácie. Môže byť potrebná úprava dávkovania, no keďže sú dostupné iba obmedzené údaje, nemožno stanoviť presné odporúčania. Ak nie je dostupné monitorovanie plazmatických hladín zidovudínu, lekár musí sledovať príznaky intolerancie a zodpovedajúcim spôsobom upraviť dávku a/alebo predĺžiť interval medzi dávkami.

Pacienti s hematologickými nežiaducimi reakciami

U pacientov, u ktorých klesla hladina hemoglobínu na 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) až 9 g/dl (5,59 mmol/l) alebo u ktorých klesol počet neutrofilov na $0,75 \times 10^9/l$ až $1,0 \times 10^9/l$, môže byť potrebné zníženie dávky alebo prerušenie liečby zidovudínom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Prevenia materno-fetálneho prenosu

Ako účinné sa potvrdili nasledovné režimy dávkovania zidovudínu (pozri časť 4.6):

Skúšanie ACTG 076: Odporúčaná dávka zidovudínu pre gravidné ženy je (po 14. týždni gravidity) 500 mg denne perorálne (100 mg päťkrát denne) až do nástupu pôrodných bolestí. Počas pôrodných bolestí a pôrodu sa má zidovudín podávať vnútrožilovo v dávke 2 mg/kg telesnej hmotnosti počas 1 hodiny s následnou kontinuálnou i.v. infúziou v dávke 1 mg/kg/hod. až do podviazania pupočníka.

Novorodencom sa má podávať zidovudín v dávke 2 mg/kg telesnej hmotnosti perorálneho roztoku každých 6 hodín so začiatkom 12 hodín po pôrode a pokračovať do veku šiestich týždňov. Musí sa použiť injekčná striekačka vhodnej veľkosti, aby sa zaistilo, že novorodencom sa podá správna dávka. Novorodencom, ktorí nemôžu užívať liek perorálne, sa zidovudín má podávať intravenózne v dávke 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti počas 30 minút každých 6 hodín.

Skúšanie v Thajských centrách na kontrolu ochorenia (CDC): Odporúčaná dávka zidovudínu pre gravidné ženy od 36. týždňa gravidity je 300 mg zidovudínu dvakrát denne perorálne až do nástupu pôrodných bolestí a 300 mg zidovudínu perorálne každé 3 hodiny od nástupu pôrodných bolestí až do pôrodu.

4.3 Kontraindikácie

- Retrovir je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na zidovudín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Zidovudín sa nesmie podávať pacientom s abnormálne nízkym počtom neutrofilov (menej ako $0,75 \times 10^9/l$) alebo abnormálne nízkymi hladinami hemoglobínu (menej ako 7,5 g/dl alebo

4,65 mmol/l) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientov je potrebné upozorniť na súbežné používanie liekov, ktoré užívajú sami (pozri časť 4.5).

Zidovudín nedokáže vyliečiť HIV infekciu a u pacientov pretrváva riziko vzniku ochorení spojených s imunosupresiou vrátane oportúnnych infekcií a nádorov. I keď sa dokázalo zníženie rizík vzniku oportúnnych infekcií, údaje o vzniku nádorov vrátane lymfómov sú obmedzené. Dostupné údaje u liečených pacientov v pokročilom štádiu HIV infekcie ukazujú, že riziko vzniku lymfómov je rovnaké ako sa pozorovalo u neliečených pacientov. U dlhodobu liečených pacientov vo včasnom štádiu HIV infekcie nie je známe riziko vzniku lymfómov.

Gravidné ženy, ktoré zvažujú použitie zidovudínu počas gravidity na zabránenie prenosu HIV na ich deti, je potrebné upozorniť, že v niektorých prípadoch môže dôjsť k prenosu vírusu aj napriek liečbe.

Hematologické nežiaduce reakcie

U pacientov so symptomatickou pokročilou HIV infekciou, ktorí užívajú zidovudín, možno očakávať anémiu (zvyčajne až po šiestich týždňoch liečby zidovudínom, no príležitostne sa môže vyskytnúť aj skôr), neutropéniu (zvyčajne až po štyroch týždňoch liečby, no niekedy sa môže vyskytnúť aj skôr) a leukopéniu (zvyčajne sekundárne v dôsledku neutropénie). Vyskytujú sa častejšie pri vyšších dávkach (1 200 až 1 500 mg denne) a u pacientov so zlou funkčnou rezervou kostnej drene už pred liečbou, najmä s pokročilou HIV infekciou.

Hematologické parametre si vyžadujú starostlivé sledovanie. U pacientov s pokročilou symptomatickou HIV infekciou sa spravidla odporúča sledovať krvný obraz najmenej každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a následne minimálne v mesačných intervaloch. U pacientov s včasnou HIV infekciou (ak je funkčná rezerva kostnej drene celkovo dobrá) sú hematologické nežiaduce účinky zriedkavejšie. Krvný obraz možno v závislosti od celkového stavu pacienta sledovať zriedkavejšie, napríklad každý jeden až tri mesiace.

Pri poklese hladiny hemoglobínu na hodnoty medzi 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) a až 9 g/dl (5,59 mmol/l) alebo pri poklese počtu neutrofilov na hodnoty medzi $0,75 \times 10^9/l$ až $1,0 \times 10^9/l$ možno znížiť dennú dávku, až kým sa nedosiahne úprava stavu kostnej drene, ktorú možno prípadne urýchliť krátkym (2- až 4-týždňovým) prerušením liečby zidovudínom. Úprava stavu kostnej drene sa zvyčajne pozoruje do 2 týždňov, po ktorých možno opäť začať liečbu zidovudínom so zníženou dávkou. U pacientov s výraznou anémiou úprava dávkovania nemusí nevyhnutne odstrániť potrebu transfúzie (pozri časť 4.3).

Laktátová acidóza/t ťažká hepatomegália so steatózou

Pri použití antiretrovirových nukleozidových analógov, vrátane zidovudínu, v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe bola hlásená laktátová acidóza a ťažká hepatomegália so steatózou vrátane fatálnych prípadov. Väčšina týchto prípadov bola u žien.

Klinické symptómy, ktoré môžu naznačovať vznik laktátovej acidózy zahŕňujú celkovú slabosť, anorexiu a náhlu neočakávanú stratu telesnej hmotnosti, gastrointestinálne symptómy a respiračné symptómy (dyspnoe a tachypnoe).

Opatrnosť je potrebná pri podávaní zidovudínu osobitne tým pacientom, u ktorých sú známe rizikové faktory ochorenia pečene. U každého pacienta, u ktorého sa vyvinú klinické alebo laboratórne známky naznačujúce laktátovú acidózu s hepatitídou alebo bez nej (ktoré môžu zahŕňať hepatomegáliu a steatózu, aj bez zvýšenej aktivity aminotrasferáz) je potrebné prerušiť liečbu zidovudínom.

Lipoatrofia

Liečba zidovudínom sa spája s úbytkom podkožného tuku. Výskyt a závažnosť lipoatrofie súvisia s kumulatívnou expozíciou. Tento úbytok tuku, ktorý je najzjavnejší na tvári, končatinách a sedacom svale, môže byť len čiastočne reverzibilný po prechode na režim liečby bez zidovudínu a môže trvať niekoľko mesiacov, kým nastane zlepšenie. Počas liečby zidovudínom a inými liekmi obsahujúcimi zidovudín (Combivir a Trizivir) treba pacientov pravidelne vyšetrovať kvôli prejavom lipoatrofie a ak existuje podozrenie na vznik lipoatrofie, má sa prejsť na liečbu alternatívnym režimom, ak je to možné.

Hladiny lipidov v sére a hladiny glukózy v krvi

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu hladín lipidov v sére a hladín glukózy v krvi. Kontrola nad ochorením a zmeny životného štýlu môžu byť tiež faktormi, ktoré k tomuto prispievajú. Má sa zvážiť stanovovanie hladín lipidov v sére a hladín glukózy v krvi. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Syndróm imunitnej reaktívácie (IRIS)

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia antiretrovírusovej terapie (ART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sa pozorovali počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po nasadení ART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Akékoľvek zápalové symptómy sa musia bezodkladne zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V súvislosti s imunitnou reaktáciou bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (napr. Gravesova choroba, autoimunitná hepatitída, polymyozitída a Guillainov-Barrého syndróm), ale čas ich vzniku je premenlivejší a môžu sa vyskytnúť po mnohých mesiacoch od nasadenia liečby a niekedy sa môžu prejavovať atypicky.

Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy C

Ak bol súčasťou režimu používaného na liečbu HIV zidovudín, hlásila sa exacerbácia anémie vyvolaná ribavirínom, i keď presný mechanizmus nie je dosiaľ vysvetlený. Preto sa súbežné podávanie ribavirínu a zidovudínu neodporúča a je potrebné zvážiť nahradenie zidovudínu v antiretrovírusovej liekovej kombinácii, ak zidovudín už bol nasadený. Je to osobitne dôležité u pacientov so známou anamnézou anémie vyvolanej zidovudínom.

Pomocné látky

Sodík:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zidovudín sa eliminuje predovšetkým konjugáciou v pečeni za vzniku neúčinných glukuronidových metabolitov. Liečivá, ktorých hlavná eliminačná cesta je glukuronidácia v pečeni, môžu potenciálne inhibovať metabolizmus zidovudínu. Interakcie uvedené nižšie nemožno považovať za úplné, ide skôr o predstaviteľov jednotlivých liekových skupín, pri ktorých je potrebná opatrnosť.

Atovachón: nepotvrdilo sa, že zidovudín ovplyvňuje farmakokinetiku atovachónu. Farmakokinetické údaje však ukázali, že atovachón spomaľuje rýchlosť metabolizácie zidovudínu na jeho glukuronidové metabolity (rovnovážny stav AUC zidovudínu sa zvýšil o 33 % a maximálna plazmatická koncentrácia glukuronidu sa znížila o 19 %). Pri dávkovaní zidovudínu 500 alebo 600 mg denne sa nezdá pravdepodobné, že by trojtýždňová súbežná liečba atovachónom na liečbu akútnej PCP mohla viesť k zvýšenej incidencii nežiaducich reakcií zodpovedajúcich zvýšenej plazmatickej koncentrácii zidovudínu. Osobitná starostlivosť v monitorovaní pacientov je potrebná pri dlhodobej liečbe atovachónom.

Klaritromycín: tablety klaritromycínu znižujú absorpciu zidovudínu. Treba sa tomu vyhnúť separátnym podaním zidovudínu a klaritromycínu s odstupom minimálne dve hodiny.

Lamivudín: pri podávaní zidovudínu a lamivudínu sa pozorovalo mierne zvýšenie $C_{\max}$ (o 28 %) zidovudínu, no celková expozícia (AUC) nebola významne zmenená. Zidovudín neovplyvňuje farmakokinetiku lamivudínu.

Fenytoín: u niektorých pacientov užívajúcich zidovudín sa hlásili nízke hladiny fenytoínu v krvi, kým u jedného pacienta sa zaznamenala vysoká hladina. Uvedené pozorovania naznačujú, že u pacientov užívajúcich oba lieky je potrebné starostlivo sledovať hladiny fenytoínu.

Probenecid: obmedzené údaje ukazujú, že probenecid zvyšuje priemerný polčas a AUC zidovudínu mechanizmom zníženia glukuronidácie. V prítomnosti probenecidu sa znižuje renálne vylučovanie glukuronidu (a možno aj samotného zidovudínu).

Rifampicín: obmedzené údaje naznačujú, že súbežné podávanie zidovudínu a rifampicínu znižuje AUC zidovudínu o 48 ± 34 %. Klinický význam však nie je známy.

Stavudín: zidovudín môže inhibovať intracelulárnu fosforyláciu stavudínu, ak sa súbežne použijú oba lieky. Stavudín sa preto neodporúča používať v kombinácii so zidovudínom.

Iné: metabolizmus zidovudínu môžu kompetitívnou inhibíciou glukuronidácie alebo priamou inhibíciou mikrozómového systému v pečeni ovplyvňovať aj ďalšie liečivá, ktorých neúplný zoznam zahŕňa kyselinu acetylsalicylovú, kodeín, morfin, metadón, indometacín, ketoprofén, naproxén, oxazepam, lorazepam, cimetidín, klofibrát, dapson a izoprinozín. Pred použitím týchto liečiv v kombinácii so zidovudínom je potrebné starostlivo zvážiť možnosť interakcií, najmä pri chronickom podávaní.

Súbežná liečba, najmä v akútnych prípadoch, potenciálne nefrotoxickými alebo myelosupresívne pôsobiacimi liečivami (napríklad systémovo podávaný pentamidín, dapson, pyrimetamín, kotrimoxazol, amfotericín, flucytozín, ganciklovir, interferón, vinkristín, vinblastín a doxorubicín) môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zidovudínu. Ak je súbežné podávanie niektorého z týchto liečiv nevyhnutné, je potrebné obzvlášť starostlivo sledovať renálne funkcie a hematologické parametre a v prípade potreby znížiť dávkovanie jedného alebo viacerých liečiv.

Keďže u niektorých pacientov užívajúcich zidovudín môžu naďalej vznikať oportúnne infekcie, môže byť potrebné zvážiť súbežné profylaktické podávanie antimikrobiálnych látok. Profylaxia zahŕňa kotrimoxazol, aerosól pentamidínu, pyrimetamín a aciklovir. Obmedzené údaje z klinických skúšaní s perorálnym zidovudínom nenaznačujú významné zvýšenie rizika nežiaducich účinkov zidovudínu v kombinácii s týmito liečivami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

O účinku zidovudínu na fertilitu žien nie sú žiadne údaje. U mužov zidovudín neovplyvňuje počet, morfológiu ani pohyblivosť spermií.

Gravidita

Zidovudín sa hodnotil v rámci „Antiretroviral Pregnancy Registry“ (APR; t. j. register, prostredníctvom ktorého sú zbierané údaje o expozícii antiretrovirotikám v období gravidity na účely hodnotenia potenciálnej teratogenity týchto liekov) u viac ako 13 000 žien počas gravidity a po pôrode. Dostupné údaje o ľuďoch pochádzajúce z APR nepoukazujú na zvýšené riziko závažných vrodených chýb súvisiace so zidovudínom v porovnaní s ich prirodzenou (referenčnou) incidenciou (pozri časť 5.2).

Bezpečnosť použitia zidovudínu u gravidných žien nebola stanovená v adekvátnych a riadne kontrolovaných klinických skúšaníach skúmajúcich vrodené abnormality. Preto sa má o podávaní zidovudínu v období gravidity uvažovať iba v prípade, ak očakávaný prínos prevažuje nad možným rizikom pre plod.

Potvrdilo sa, že zidovudín prechádza placentou u ľudí (pozri časť 5.2). Zidovudín sa dával do súvislosti s nálezmi v reprodukčných štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3). Gravidné ženy, ktoré uvažujú o užívaní zidovudínu počas gravidity, majú byť o týchto nálezocho informované.

Existujú hlásenia mierneho prechodného zvýšenia hladín laktátu v sére, ktoré môžu byť dôsledkom dysfunkcie mitochondrií u novorodencov a dojčiat vystavených účinku NRTIs *in utero* alebo peri-partum. Klinický význam prechodného zvýšenia laktátu v sére nie je známy. Veľmi zriedkavo sa tiež hlásil oneskorený vývoj, záchvaty kŕčov a iné neurologické poruchy. Príčinná súvislosť medzi týmito udalosťami a expozíciou NRTI *in utero* alebo peri-partum sa nestanovila. Tieto nálezy neovplyvňujú súčasné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej liečby u gravidných žien na zabránenie prenosu HIV.

Materno-fetálny prenos

Štúdia ACTG 076 s použitím zidovudínu u gravidných žien po 14. týždni gravidity s následnou liečbou ich novorodencov potvrdila významné zníženie stupňa materno-fetálneho prenosu HIV (23 % výskyt infekcie po placebe oproti 8 % výskytu po zidovudíne). Liečba perorálnym zidovudínom sa začala medzi 14. a 34. týždňom gravidity a pokračovala do nástupu pôrodu. Počas nástupu a v priebehu pôrodu sa zidovudín podával intravenózne. Novorodenci užívali zidovudín perorálne do 6. týždňa veku. Dojčatá, ktoré neboli schopné užívať liek perorálne, dostávali i.v. liekovú formu.

Dlhodobé dôsledky expozície plodu *in utero* a novorodenca na zidovudín nie sú známe. Na základe nálezov karcinogenity/mutagenity na zvieratách nemožno vylúčiť riziko karcinogenity u ľudí (pozri časť 5.3). Význam týchto nálezov pre infikovaných a neinfikovaných novorodencov vystavených účinku zidovudínu nie je známy. Gravidné ženy zvažujúce použitie zidovudínu je však potrebné upozorniť na tieto zistenia.

V CDC štúdii v Thajsku z roku 1998 použitie perorálnej liečby zidovudínom v monoterapii od 36. týždňa gravidity do pôrodu významne znížilo frekvenciu materno-fetálneho prenosu HIV (frekvencia prenosu HIV pri placebe 19 % oproti 9 % pri zidovudíne). Žiadna matka zaradená do štúdie nedojčila dieťa.

Dojčenie

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV. V prípadoch, v ktorých nie je možné kŕmenie umelým dojčenským mliekom, sa pri zvažovaní dojčenia počas antiretrovírusovej liečby treba riadiť lokálnymi oficiálnymi odporúčaniami týkajúcimi sa laktácie a liečby.

Po podaní jednorazovej dávky 200 mg zidovudínu HIV-infikovaným ženám boli priemerné koncentrácie zidovudínu v materskom mlieku podobné ako koncentrácie v sére. V ďalších štúdiách sa po opakovanej perorálnej dávke 300 mg zidovudínu dvakrát denne (podávanej buď vo forme monokomponentného lieku alebo vo forme Combiviru alebo Triziviru) pohyboval pomer medzi koncentráciou liečiva v plazme matky a v materskom mlieku medzi 0,4 a 3,2. V jednej štúdii bol medián koncentrácie zidovudínu v sére dojčatá 24 ng/ml a v ďalšej štúdii bol pod hranicou kvantifikácie testu (30 ng/ml). Intracelulárne hladiny zidovudín-trifosfátu (aktívneho metabolitu zidovudínu) neboli u dojčených detí merané, a preto je klinický význam nameraných sérových koncentrácií pôvodnej zlúčeniny neznámy.

4.7 Ovpľyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsľuhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch zidovudínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na farmakologické vlastnosti liečiva nie je možné predvídať účinky na tieto aktivity. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje je však vždy potrebné prihliadnuť na klinický stav pacienta a profil nežiaducich účinkov zidovudínu.

4.8 Nežiaduce účinky

Profil nežiaducich účinkov sa u dospelých a detí prejavuje podobne. U pacientov liečených zidovudínom sa hlásili nasledovné nežiaduce účinky.

Na klasifikáciu nežiaducich účinkov sa použila nasledovná konvencia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: anémia (ktorá si môže vyžadovať transfúzie), neutropénia a leukopénia

Ich výskyt je častejší pri vyšších dávkach (1 200 až 1 500 mg denne) a u pacientov s pokročilou HIV infekciou (najmä v prípadoch zníženej funkčnej rezervy kostnej drene už pred liečbou) a hlavne u pacientov s počtom CD4 lymfocytov nižším ako $100/\text{mm}^3$. Môže byť nevyhnutné znížiť dávku alebo prerušiť liečbu (pozri časť 4.4). Výskyt neutropénie bol zvýšený aj u pacientov, ktorí na začiatku liečby zidovudínom mali nízky počet neutrofilov, nízke hladiny hemoglobínu a nízke hladiny vitamínu B12 v sére.

Menej časté: trombocytopénia a pancytopenia (s hypopláziou kostnej drene)

Zriedkavé: samostatná aplázia červených krviniek

Veľmi zriedkavé: aplastická anémia

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: zvýšená hladina laktátu v krvi

Zriedkavé: laktátová acidóza (pozri časť 4.4), anorexia

Liečba zidovudínom sa spájala s úbytkom podkožného tuku (pozri časť 4.4).

Psychické poruchy

Zriedkavé: úzkosť a depresia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy

Časté: závrat

Zriedkavé: insomnia, parestézia, somnolencia, zníženie psychickej vnímavosti, konvulzie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: kardiomyopatia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe

Zriedkavé: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea

Časté: vracanie, bolesť brucha a hnačka

Menej časté: flatulencia

Zriedkavé: pigmentácie sliznice ústnej dutiny, poruchy chuti a dyspepsia, pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu
Zriedkavé: poruchy pečene, ako je závažná hepatomegália so steatózou

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: vyrážka a svrbenie
Zriedkavé: pigmentácia kože a nechtov, urtikária a potenie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: myalgia
Menej časté: myopatia

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: častejšie močenie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: malátnosť
Menej časté: horúčka, celková bolesť a asténia
Zriedkavé: triaška, bolesť na hrudi a syndróm podobný chrípke

Dostupné údaje z placebom kontrolovaných aj otvorených štúdií s perorálnym zidovudínom ukazujú, že výskyt nauzey a iných často hlásených nežiaducich účinkov sa počas prvých týždňov liečby zidovudínom postupne znižuje.

Skúsenosti s i.v. zidovudínom v infúznej liečbe dlhšej ako dva týždne sú obmedzené i napriek tomu, že niektorí pacienti dostávali liečbu až 12 týždňov. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli anémia, neutropénia a leukopénia. Lokálne reakcie boli zriedkavé.

Nežiaduce účinky zidovudínu pri profylaxii materno-fetálneho prenosu HIV:

V štúdií kontrolovanej placebom (ACTG 076) gravidné ženy veľmi dobre znášali zidovudín v dávkach odporúčaných pre túto indikáciu. Klinické nežiaduce účinky a abnormality laboratórnych testov boli v skupine so zidovudínom aj v skupine s placebom podobné.

V rovnakej štúdií boli koncentrácie hemoglobínu u novorodencov vystavených účinku zidovudínu pre túto indikáciu hranične nižšie než u novorodencov v skupine s placebom, no transfúzna liečba nebola potrebná. Anémia sa upravila v priebehu 6 týždňov po ukončení liečby zidovudínom. Iné klinické nežiaduce účinky a abnormality laboratórnych testov boli v skupine so zidovudínom podobné ako v skupine s placebom. Dlhodobé následky u novorodencov vystavených účinku zidovudínu *in utero* nie sú známe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Pri akútnom predávkovaní zidovudínom sa nepozorovali žiadne zvláštne príznaky alebo prejavy, okrem už uvedených nežiaducich účinkov.

Liečba

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska toxicity (pozri časť 4.8) a poskytnúť potrebnú podpornú liečbu.

Hemodialýza a peritoneálna dialýza majú zrejme len obmedzený účinok na elimináciu zidovudínu, no zvyšujú elimináciu glukuronidového metabolitu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy

ATC kód: J05AF01

Mechanizmus účinku

Zidovudín je protivírusová látka, ktorá má *in vitro* vysokú účinnosť proti retrovírusom vrátane vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Zidovudín sa v infikovaných aj neinfikovaných bunkách pomocou bunkovej tymidínkinázy fosforyluje na monofosfát (MP). Následnú fosforyláciu zidovudínu-MP na difosfát (DP) a trifosfát (TP) katalyzuje bunková tymidínkináza a nešpecifické kinázy. Zidovudín-TP pôsobí ako substrát a zároveň inhibítor vírusovej reverznej transkriptázy. Inkorporáciou zidovudínu-TP do reťazca DNA provírusu sa zablokuje jeho ďalšia syntéza a dôjde k predčasnému ukončeniu reťazca. Afinita zidovudínu-TP k HIV-reverznej transkriptáze je asi 100-násobne vyššia než k bunkovej DNA polymeráze alfa. V podmienkach *in vitro* sa pri zidovudíne a niektorých iných antiretrovirotikách (testované látky: abakavir, didanozín, lamivudín a interferón-alfa) nepozorovali žiadne antagonistické účinky.

Postexpozičná profylaxia (PEP):

Medzinárodne uznávané smernice (Centre for Disease Control and Prevention - jún 1998) odporúčajú, aby sa v prípade náhodnej expozície krvi infikovanej HIV, napr. pri zranení hrotom ihly, okamžite podala kombinácia zidovudínu a lamivudínu (v priebehu 1 až 2 hod.). V prípadoch zvýšeného rizika infekcie sa má pridať k režimu liečby inhibítor proteázy. Odporúča sa, aby sa v antiretrovírusovej profylaxii pokračovalo štyri týždne. Nevykonali sa žiadne kontrolované klinické skúšania na postexpozičnú profylaxiu a podporné údaje sú obmedzené. I napriek promptnej liečbe antiretrovírusovými liečivami sa môže vždy vyskytnúť sérokonverzia.

Farmakodynamické účinky

Rezistencia na tymidínové analógy (jeden z nich je zidovudín) je dobre opísaná a je vysvetľovaná postupnou akumuláciou šiestich špecifických mutácií reverznej transkriptázy HIV na kodónoch 41, 67, 70, 210, 215 a 219. Vírusy získajú fenotypovú rezistenciu na tymidínové analógy prostredníctvom kombinácie mutácií na kodónoch 41 a 215 alebo kumuláciou minimálne štyroch zo šiestich mutácií. Tieto mutácie tymidínových analógov samostatne nespôsobujú vysokú hladinu skríženej rezistencie na iné nukleozidy, a teda je možné následné použitie iných schválených inhibítorov reverznej transkriptázy.

Dva druhy mutácií s mnohopočetnou liekovou rezistenciou, prvá charakterizovaná mutáciami reverznej transkriptázy HIV na kodónoch 62, 75, 77, 116 a 151 a druhá zvyčajne zahŕňajúca mutáciu T69S a vmedzerenie 6 párových báz na rovnakom mieste, vedú k fenotypovej rezistencii na zidovudín ako aj na iné schválené nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy. Ktorákoľvek z týchto dvoch druhov mutácií multinukleozidovej rezistencie závažne obmedzuje budúce liečebné možnosti.

Znížená citlivosť zidovudínu *in vitro* sa hlásila pre izoláty HIV od pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili zidovudínom. Dostupné informácie naznačujú, že výskyt a stupeň poklesu citlivosti *in vitro* je pri včasnej HIV infekcii podstatne nižší než pri pokročilom ochorení.

Vzťah medzi *in vitro* citlivosťou HIV na zidovudín a klinickou odpoveďou na liečbu sa stále skúma. *In vitro* testy citlivosti nie sú štandardizované a výsledky sa môžu líšiť v závislosti od metodologických faktorov.

Štúdie *in vitro* zidovudínu v kombinácii s lamivudínom naznačujú, že izolované rezistentné vírusy na zidovudín sa môžu stať na zidovudín citlivé, ak súčasne získajú rezistenciu na lamivudín. Výsledky klinických štúdií ukazujú, že lamivudín a zidovudín oddiaľujú objavenie sa izolovanej rezistencie na zidovudín u jedincov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby.

Zidovudín sa často používal ako komponent kombinovanej antiretrovírusovej liečby s inými antiretrovírusovými látkami rovnakej skupiny (nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy) alebo z iných skupín (inhibítory proteázy, nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Zidovudín sa dobre vstrebáva z tráviaceho traktu. Biologická dostupnosť bola pri všetkých sledovaných hladinách dávok 60 až 70 %. V štúdií fázy I bola po perorálnom podávaní zidovudínu (v roztoku) v dávkach 5 mg/kg každé 4 hodiny priemerná maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave ($C_{ss}max$) 7,1 μM (1,9 $\mu g/ml$) a minimálna koncentrácia ($C_{ss}min$) 0,4 μM (0,1 $\mu g/ml$). V bioekvivalenčnej štúdií po perorálnom podávaní kapsúl zidovudínu v normalizovanej dávke 200 mg každé 4 hodiny boli priemerné $C_{ss}max$ 4,5 μM (alebo 1,2 $\mu g/ml$) a $C_{ss}min$ 0,4 μM (alebo 0,1 $\mu g/ml$).

Bioekvivalencia

U pacientov infikovaných HIV užívajúcich zidovudín bola 300 mg tableta zidovudínu v rovnovážnom stave biologicky ekvivalentná 250 mg kapsule, ak sa upravila dávka. Keďže kinetika zidovudínu nie je po opakovanom perorálnom podávaní závislá od dávky, možno 200 mg tabletu zidovudínu rovnakého zloženia ako 300 mg tableta považovať za biologicky ekvivalentnú 250 mg kapsule po úprave dávky.

Zidovudín perorálny roztok sa ukázal u pacientov ako biologicky ekvivalentný zidovudín kapsulám z hľadiska plochy pod krivkou (AUC) koncentrácie zidovudínu v čase. Vstrebávanie zidovudínu po podaní perorálneho roztoku je o niečo rýchlejšie než po podaní kapsúl, pričom čas do dosiahnutia maximálnych koncentrácií je v priemere 0,5 a 0,8 hodiny, v uvedenom poradí. Priemerné hodnoty $C_{ss}max$ po normalizovanej dávke 200 mg boli 5,8 μM (alebo 1,55 $\mu g/ml$) po perorálnom roztoku a 4,5 μM (alebo 1,2 $\mu g/ml$) po kapsulách. Údaje sa získali pri použití zidovudínu perorálne vo forme sirupu, no možno ich považovať za aplikovateľné aj pre perorálny roztok.

Distribúcia

Pri sledovaní intravenózne podávaného zidovudínu bol priemerný terminálny plazmatický polčas 1,1 hodiny, priemerný celkový telesný klírens 27,1 ml/min/kg a zdanlivý distribučný objem 1,6 l/kg.

U dospelých sa pomer koncentrácie zidovudínu v mozgovomiechovom moku a plazme 2 - 4 hodiny po podaní pohyboval priemerne okolo 0,5. Údaje ukazujú, že zidovudín prechádza placentou a možno ho dokázať v amniovej tekutine a krvi plodu. Zidovudín bol dokázaný tiež v sperme a materskom mlieku.

Väzba na plazmatické bielkoviny je relatívne nízka (34 až 38 %) a interakcie v dôsledku vytesňovania z väzbového miesta inými liečivami sú nepravdepodobné.

Biotransformácia

Hlavným metabolitom zidovudínu v plazme aj v moči je 5'-glukuronid, ktorý tvorí asi 50 až 80 % podanej dávky vylúčennej obličkami. Po i.v. podaní bol ako ďalší metabolit dokázaný 3'-amino-3'-deoxytymidín (AMT).

Eliminácia

Renálny klírens zidovudínu značne prevyšuje klírens kreatinínu, čo ukazuje, že dochádza k významnej tubulárnej sekrécii.

Špeciálne skupiny pacientov

Deti

U detí starších ako 5 až 6 mesiacov je farmakokinetický profil zidovudínu podobný ako u dospelých.

Zidovudín sa dobre vstrebáva z tráviaceho traktu. Biologická dostupnosť bola pri všetkých sledovaných hladinách dávok 60 až 74 % s priemerom 65 %. Po podaní zidovudínu v dávke 120 mg/m² telesného povrchu (v roztoku) bola C_[ss]max 4,45 µM (1,19 µg/ml) a po dávke 180 mg/m² telesného povrchu bola C_[ss]max 7,7 µM (2,06 µg/ml).

U detí sa pomer koncentrácie zidovudínu v mozgovomiechovom moku a plazme stanovil v rozmedzí 0,52 až 0,85 0,5 až 4 hodiny po perorálnom podaní a 0,87 počas intravenózneho liečby 1 až 5 hodín po 1-hodinovej intravenózne infúzii. Počas kontinuálnej intravenózne infúzie bol priemerný pomer koncentrácie zidovudínu v mozgovomiechovom moku a plazme v rovnovážnom stave 0,24.

Po intravenóznom podávaní bol priemerný terminálny plazmatický polčas 1,5 hodiny a priemerný celkový telesný klírens 30,9 ml/min/kg. Hlavným metabolitom je 5'-glukuronid. Po intravenóznom podaní sa 29 % dávky vylúčilo močom v nezmenenej forme a 45 % vo forme glukuronidu. Renálny klírens zidovudínu značne prevyšuje klírens kreatinínu, čo ukazuje, že dochádza k významnej tubulárnej sekrécii.

Dostupné údaje o farmakokinetike u novorodencov a malých dojčiat ukazujú, že glukuronidácia zidovudínu je znížená u novorodencov do 14. dňa veku, čo má za následok zvýšenie biologickej dostupnosti, zníženie klírnsu a predĺženie polčasu. Neskôr je farmakokinetika podobná ako u dospelých.

Starší pacienti

U pacientov nad 65 rokov sa farmakokinetika zidovudínu neštudovala.

Poškodenie funkcie obličiek

V porovnaní so zdravými jedincami majú pacienti s pokročilým renálnym zlyhaním o 50 % vyššiu maximálnu plazmatickú koncentráciu zidovudínu. Systémová expozícia (meraná ako plocha pod krivkou koncentrácie zidovudínu v čase) je zvýšená o 100 %. Polčas nie je významne zmenený. Pri renálnom zlyhaní dochádza k významnej akumulácii hlavného metabolitu glukuronidu, no nezdá sa, že by to viedlo k toxicite. Hemodialýza a peritoneálna dialýza nemajú významný účinok na elimináciu zidovudínu, zatiaľ čo eliminácia metabolitu glukuronidu sa zvyšuje (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

Údaje u pacientov s cirhózou naznačujú, že u pacientov s poškodením funkcie pečene môže dôjsť k akumulácii zidovudínu v dôsledku zníženej glukuronidácie. Môže byť potrebná úprava dávkovania, no keďže sú dostupné iba obmedzené údaje, nemožno stanoviť presné odporúčania (pozri časť 4.2).

Gravidita

Farmakokinetika zidovudínu sa sledovala u 8 žien počas posledného trimestra gravidity. Neexistujú žiadne dôkazy, že by v postupnom priebehu gravidity dochádzalo k akumulácii zidovudínu. Farmakokinetika zidovudínu je podobná ako u iných dospelých pacientov. Koncentrácie zidovudínu v plazme novorodencov boli pri pôrode prakticky rovnaké ako v plazme matky počas pôrodu, čo zodpovedá pasívnemu prestupu zidovudínu placentou.

Klinické štúdie

V rámci „Antiretroviral Pregnancy Registry“ (APR) boli prijaté hlásenia o viac ako 13 000 prípadoch expozície zidovudínu v období gravidity, ktorej výsledkom bolo živonarodené dieťa. Tieto hlásenia pozostávali z viac ako 4 100 prípadov expozície v prvom trimestri, ktoré sa spájali s výskytom 133 vrodených chýb, a z viac ako 9 300 prípadov expozície v druhom/tretom trimestri, ktoré sa spájali s výskytom 264 vrodených chýb. Prevalencia (95 % CI) vrodených chýb po expozícii v prvom trimestri bola 3,2 % (2,7; 3,8 %) a po expozícii v druhom/tretom trimestri bola 2,8 % (2,5; 3,2 %). Tento podiel nie je významne vyšší ako ten, ktorý je udávaný v dvoch komparatívnych systémoch monitorujúcich vybranú populáciu (2,72 na 100 živonarodených detí v jednom systéme a 4,17 na 100 živonarodených detí v druhom systéme). Údaje z APR nepoukazujú na zvýšené riziko závažných vrodených chýb súvisiace so zidovudínom v porovnaní s ich prirodzenou (referenčnou) incidenciou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenita

V Amesovom teste sa nepozorovala žiadna mutagenita. Zidovudín však bol slabo mutagénny v teste na myších lymfómových bunkách a bol pozitívny v *in vitro* transformačnom teste. V *in vitro* teste na ľudských lymfocytoch a v *in vivo* mikronukleárných testoch s perorálne podávanou opakovanou dávkou na potkanoch a myšiach sa pozoroval klastogénny efekt. V *in vivo* cytogenetickej štúdii na potkanoch sa nepozorovalo poškodenie chromozómov. Sledovanie lymfocytov periférnej krvi u 11 pacientov s AIDS ukázalo vyšší výskyt chromozómových zlomov u pacientov užívajúcich zidovudín v porovnaní s kontrolnou skupinou. Pilotná štúdia potvrdila, že zidovudín sa inkorporuje do jadrovej DNA leukocytov dospelých pacientov vrátane gravidných žien, ktorí sa liečia zidovudínom pre infekciu HIV-1 alebo na prevenciu prenosu vírusu z matky na dieťa. Zidovudín sa tiež inkorporoval do DNA z leukocytov v pupečníčkovej krvi detí, ktorých matky sa liečili zidovudínom. Klinický význam týchto nálezov nie je jasný.

Karcinogenita

V štúdiách perorálnej karcinogenity zidovudínu na myšiach a potkanoch sa pozorovali neskoro vznikajúce epitelové nádory vagíny. Iné nádory súvisiace so zidovudínom sa nepozorovali u žiadneho pohlavia ani druhu. Následná štúdia intravaginálnej karcinogenity potvrdila hypotézu, že vaginálne nádory vznikajú v dôsledku dlhodobej lokálnej expozície vaginálneho epitelu hlodavcov vysokým koncentráciám nemetabolizovaného zidovudínu v moči. Prediktívna hodnota testov karcinogenity u hlodavcov je pre ľudí neistá, a preto je klinický význam týchto nálezov nejasný.

U myší sa vykonali dve ďalšie štúdie karcinogenity pri transplacentárnom prechode liečiva. V jednej štúdii vykonanej v US National Cancer Institute sa zidovudín podával v maximálnych tolerovaných dávkach gravidným myšiam od 12. do 18. dňa gestácie. Jeden rok po narodení sa u potomstva, ktoré bolo exponované najvyšším hladinám dávok (420 mg/kg/telesnej hmotnosti počas gravidity), pozoroval zvýšený výskyt nádorov pľúc, pečene a reprodukčného systému samíc.

V druhej štúdii sa podával zidovudín v dávkach do 40 mg/kg myšiam 24 mesiacov so začiatkom expozície na 10. deň gestácie. V súvislosti s liečbou sa dokázal len vznik neskorých epitelových nádorov vagíny, ktorých výskyt a čas vzniku bol podobný ako pri štandardnej perorálnej štúdii karcinogenity. Táto druhá štúdia teda nedokázala účinok zidovudínu ako transplacentárneho karcinogénu.

Možno konštatovať, že údaje o transplacentárnej karcinogenite z prvej štúdie predstavujú hypotetické riziko, kým zníženie rizika transplacentárnej infekcie dieťaťa vírusom HIV je spoľahlivo dokázané.

Reprodukčná toxicita

Štúdie zidovudínu u gravidných potkanov a králikov ukázali zvýšený výskyt predčasných úmrtí plodov. Osobitná štúdia s potkanmi ukázala, že dávkovanie veľmi blízke mediánu perorálnej letálnej dávky spôsobuje zvýšenie výskytu malformácií plodov. Pri nižších testovaných dávkach sa nepozorovali žiadne známky teratogenity.

Fertilita: V štúdiách s potkanmi zidovudín nezhoršoval fertilitu samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát horečnatý

Obal kapsuly:

oxid titaničitý (E171)
želatína
indigokarmín (E132)

Potlač kapsuly (čierny atrament 10A1 alebo 10A2):

šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol
koncentrovaný roztok amoniaku, 28 % (len v čiernom atramente 10A1)
koncentrovaný roztok amoniaku (len v čiernom atramente 10A2)
hydroxid draselný (len v čiernom atramente 10A2)

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v suchu pri teplote do 30 °C. Chrániť pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Retrovir 250 mg: blister z PVC a hliníkovej fólie, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia:

40 kapsúl x 250 mg

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Retrovir 250 mg: 59/0151/88-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. augusta 1988
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. decembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2024