

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Retrovir 100 mg, capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține zidovudină 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule cu cap și corp alb, opac, inscripționate „GSYJU” cu cerneală neagră pe corpul capsulei

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Formele farmaceutice cu administrare orală de Retrovir sunt indicate în terapia antiretrovirală asociată la adulți, adolescenți și copii infectați cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV).

Tratamentul profilactic cu Retrovir este indicat la gravide HIV-pozitive (sarcina peste 14 săptămâni) pentru prevenirea transmiterii materno-fetale a HIV, precum și pentru profilaxia primară a transmiterii HIV la nou-născuți.

4.2 Doze și mod de administrare

Retrovir trebuie prescris de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg: în asociere cu alte antiretrovirale, doza uzuală recomandată de Retrovir este de 250 sau 300 mg de două ori pe zi.

Copii

Copii cu greutatea între 9 kg și 30 kg: în asociere cu alte antiretrovirale, doza recomandată de Retrovir este de 9 mg/kg de două ori pe zi. Doza maximă nu trebuie să depășească 300 mg de două ori pe zi.

Copii cu greutatea între 4 kg și 9 kg: în asociere cu alte antiretrovirale, doza recomandată de Retrovir este de 12 mg/kg de două ori pe zi.

Datele disponibile sunt insuficiente pentru a propune recomandări specifice de dozaj pentru copiii cu greutatea sub 4 kg (vezi mai jos Doza pentru profilaxia transmisiei materno-fetale și pct. 5.2).

Profilaxia transmisiei materno-fetale: doza recomandată la gravide (peste 14 săptămâni de sarcină) este de 500 mg pe zi (100 mg de 5 ori pe zi), administrată oral, până la începerea travaliului. În timpul travaliului și nașterii, Retrovir trebuie administrat intravenos în doză de 2 mg/kg în decurs de 1 oră, apoi în perfuzie continuă cu viteza de 1 mg/kg și oră, până la clamparea cordonului ombilical.

La nou-născuți se administrează oral 2 mg/kg la intervale de 6 ore, începând în primele 12 ore de la naștere și continuând până la vârsta de 6 săptămâni. Copiii la care nu pot fi administrate dozele orale trebuie tratați cu Retrovir în doză de 1,5 mg/kg în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute, la intervale de 6 ore.

În cazul în care se intenționează efectuarea unei operații cezariene, perfuzia trebuie începută cu 4 ore înainte de operație. În eventualitatea unui fals travaliu, perfuzia cu Retrovir va fi întreruptă și va fi reînceptă administrarea pe cale orală.

Ajustarea dozelor la pacienții cu reacții adverse hematologice: la pacienții la care valoarea hemoglobinei sau numărul de neutrofile scade, atingând valori mici semnificative clinic, trebuie luată în considerare înlocuirea tratamentului cu zidovudină. Trebuie excluse alte cauze posibile ale anemiei sau neutropeniei. În absența unor tratamente alternative, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Retrovir (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Vârșnici: farmacocinetica zidovudinei nu a fost studiată la pacienții cu vârsta peste 65 ani și nu sunt disponibile date specifice. Totuși, deoarece este necesară atenție specială la această grupă de vârstă, din cauza modificărilor asociate vârstei, cum sunt scăderea funcției renale și modificarea parametrilor hematologici, se recomandă monitorizarea pacienților înainte de și în timpul tratamentului cu Retrovir.

Insuficiență renală: la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 10 ml/min) și la pacienții cu boli renale în stadiu terminal care efectuează ședințe de hemodializă sau dializă peritoneală, doza recomandată este de 100 mg la intervale de 6 până la 8 ore (300 mg – 400 mg zilnic). Parametrii hematologici și răspunsul clinic pot influența necesitatea reducerii ulterioare a dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică: datele provenite de la pacienții cu ciroză hepatică sugerează faptul că la pacienții cu disfuncție hepatică este posibilă acumularea zidovudinei, din cauza scăderii metabolizării prin glucuroconjugare. Poate fi necesară reducerea dozelor, dar, din cauza variabilității în expunerea la zidovudină la pacienții cu afecțiuni hepatice moderate până la severe, nu pot fi făcute recomandări precise în acest sens. Dacă din motive tehnice nu este posibilă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de zidovudină, medicii trebuie să monitorizeze semnele de intoleranță, cum sunt apariția unor reacții adverse hematologice (anemie, leucopenie, neutropenie) și să reducă doza sau să crească intervalul dintre administrări, după caz (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la zidovudină sau la oricare dintre excipienți.
- pacienți cu număr foarte mic de neutrofile ($< 0,75 \times 10^9/l$) sau cu valori ale hemoglobinei foarte mici ($< 7,5$ g/dl sau 4,65 mmol/l).
- nou-născuți cu hiperbilirubinemie care necesită alt tratament decât fototerapia sau cu valori serice ale transaminazelor de peste 5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Retrovir nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA. Pacienții tratați cu Retrovir sau cu orice alt antiretroviral pot dezvolta infecții cu germeni oportuniști și alte complicații ale infecției HIV.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de rifampicină sau stavudină cu zidovudină (vezi pct. 4.5).

Reacții adverse hematologice: la pacienții tratați cu Retrovir este de așteptat să apară anemie (observată în mod obișnuit după 6 săptămâni de tratament cu Retrovir, ocazional mai devreme), neutropenie (observată în mod obișnuit după 4 săptămâni de tratament cu Retrovir, uneori mai devreme) și leucopenie (de regulă, secundară neutropeniei). Acestea au apărut mai frecvent la administrarea de doze mari (1200-1500 mg pe zi) și la pacienți cu deficit hematopoietic prezent înainte de inițierea tratamentului, în special la cei cu boală SIDA avansată (vezi pct. 4.8). Parametrii hematologici trebuie monitorizați cu atenție. În general, la pacienții cu boală SIDA simptomatică avansată, se recomandă ca testele sanguine să fie efectuate cel puțin o dată la 2

săptămâni în primele trei luni de tratament și cel puțin o dată pe lună ulterior. În funcție de starea generală a pacientului, testele sanguine pot fi efectuate mai rar, de exemplu o dată la 1 până la 3 luni.

Dacă valorile hemoglobinei scad până la 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) - 9 g/dl (5,59 mmol/l) sau dacă numărul neutrofilelor scade până la $0,75 \times 10^9/l$ - $1,0 \times 10^9/l$, doza zilnică poate fi redusă până la normalizarea funcției medulare; alternativ, funcția medulară poate fi stimulată prin întreruperea de scurtă durată (2-4 săptămâni) a tratamentului cu Retrovir. De regulă, recuperarea medulară este observată în decurs de 2 săptămâni, după care tratamentul cu Retrovir poate fi reinstiuit cu o doză mai mică. La pacienții cu anemie semnificativă, reducerea dozelor nu elimină necesitatea transfuziilor (vezi pct. 4.3).

Acidoză lactică: în cazul utilizării de analogi nucleozidici s-a raportat acidoză lactică asociată, de regulă, cu hepatomegalie și steatoză hepatică. Simptomele precoce (hiperlactacidemia simptomatică) includ simptome digestive benigne (greață, vărsături și durere abdominală), stare general de rău nespecifică, pierdere a apetitului alimentar, scădere în greutate, simptome respiratorii (respirație rapidă și/sau profundă) sau neurologice (incluzând slăbiciune motorie).

Acidoza lactică determină o mortalitate mare și poate fi asociată cu pancreatită, insuficiență hepatică sau insuficiență renală.

În general, acidoza lactică apare după câteva luni de tratament.

Tratamentul cu analogi nucleozidici trebuie întrerupt în cazul hiperlactacidemiei simptomatice și acidozei metabolice/lactice, hepatomegaliei progresive sau creșterii rapide a valorilor serice ale aminotransferazei.

Este necesară precauție în cazul administrării analogilor nucleozidici la oricare pacient (în special, femei obeze) cu hepatomegalie, hepatită sau alți factori de risc cunoscuți pentru boli hepatice și steatoză hepatică (incluzând anumite medicamente și alcoolul etilic). Pacienții co-infecțați cu virusul hepatitic C și tratați cu alfa interferon și ribavirină pot prezenta un risc deosebit.

Pacienții cu risc crescut trebuie monitorizați strict.

Toxicitatea mitocondrială: testele efectuate *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că analogii nucleozidici și nucleotidici induc un grad variabil de leziuni mitocondriale. La nou-născuții HIV-negativ expuși intrauterin și/sau post-natal la analogi nucleozidici există raportări referitoare la toxicitate mitocondrială. Principalele evenimente adverse raportate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactacidemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente sunt adesea tranzitorii. Au fost raportate unele afecțiuni neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, tulburări de comportament). Nu se știe încă dacă tulburările neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Orice făt expus intrauterin la analogii nucleozidici și nucleotidici, chiar dacă este HIV-negativ, trebuie supravegheat clinic și biochimic și investigat în detaliu în vederea depistării posibilei disfuncții mitocondriale, în caz de semne sau simptome relevante. Aceste date nu influențează recomandările actuale de utilizare a terapiei antiretrovirale la gravide pentru prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV.

Lipodistrofie: la pacienții cu infecție cu HIV, terapia antiretrovirală asociată a fost relaționată cu redistribuția țesutului adipos (lipodistrofie). În prezent, consecințele pe termen lung ale acestor evenimente sunt necunoscute. Mecanismul nu este pe deplin cunoscut. S-a presupus existența unei conexiuni între lipomatoza viscerală și IP (inhibitori de protează) și lipoatrofie și INRT (analogi nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei). Un risc crescut de lipodistrofie a fost asociat cu factori individuali, cum este vârsta înaintată și cu factorii relaționați cu administrarea medicamentelor, cum sunt durata lungă a tratamentului antiretroviral și tulburările metabolice asociate. Examenul clinic trebuie să includă evaluarea semnelor fizice de redistribuire a țesutului adipos. Trebuie luată în considerare măsurarea lipidemiei și glicemiei în condiții de repaus alimentae. Abordarea terapeutică a dislipidemiilor trebuie să includă măsuri clinice adecvate (vezi pct. 4.8).

Boală hepatică: la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6), fără ciroză, clearance-ul zidovudinei este similar cu cel observat la subiecții sănătoși; ca urmare, nu este necesară ajustarea dozei de zidovudină. La pacienții cu boli hepatice moderate până la severe (scor Child-Pugh 7-15) nu se pot efectua recomandări specifice de dozaj, din cauza variabilității largi observate la expunerea la zidovudină; ca urmare, nu este recomandată administrarea de zidovudină la această grupă specială de pacienți.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C care utilizează terapie antiretrovirală asociată prezintă un risc crescut de evenimente adverse hepatice severe, cu potențial letal. În cazul în care este utilizat concomitent tratamentul antiviral pentru hepatita B sau C, se vor lua în considerare și informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivelor medicamente.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, incluzând hepatită cronică activă, au o frecvență mai mare de apariție a anomaliilor funcției hepatice pe durata tratamentului antiretroviral asociat și trebuie monitorizați conform standardelor medicale actuale. Dacă la acești pacienți apar semne de agravare a hepatopatiei, trebuie luată în considerare întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Sindromul de reactivare imună: la pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie împotriva agenților patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici, reacție care poate determina agravarea simptomelor sau afecțiuni grave, cu semnificație clinică. De regulă, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni după instituirea TARC. Exemple relevante sunt reținute cu virus citomegalic, infecțiile micobacteriene sistemice/focale și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptom de inflamație trebuie evaluat și tratat, atunci când este necesar.

Pacienții trebuie avertizați cu privire la consecințele utilizării concomitente a medicamentelor eliberate fără prescripție medicală (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie avertizați că tratamentul cu Retrovir nu a dovedit că previne transmiterea HIV la alte persoane prin contact sexual sau contaminare cu sânge.

Administrarea la vârstnici și pacienți cu insuficiență renală sau hepatică: vezi pct. 4.2.

Osteonecroză: cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu boală SIDA avansată și/sau expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant în cazul în care prezintă artralgiile, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Un număr limitat de date sugerează faptul că administrarea concomitentă a zidovudinei și rifampicinei scade ASC (aria de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp) a zidovudinei cu $48 \pm 34\%$. Aceasta poate determina pierderea parțială sau totală a eficacității zidovudinei. Trebuie evitată utilizarea concomitantă de rifampicină cu zidovudină (vezi pct. 4.4).

In vitro, zidovudina este antagonist al stavudinei. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a stavudinei cu zidovudină (vezi pct. 4.4).

Probenecidul crește ASC a zidovudinei la aproximativ 106% (100 -170%). Pacienții tratați cu ambele medicamente trebuie monitorizați strict cu privire la toxicitatea hematologică.

O creștere ușoară a C_{max} (28%) a fost observată atunci când zidovudina a fost administrată cu lamivudina, deși expunerea generală (ASC) nu a fost influențată semnificativ. Zidovudina nu are efect asupra farmacocineticii lamivudinei.

La unii dintre pacienții tratați cu Retrovir concomitent cu fenitoină, concentrațiile plasmatiche ale fenitoinii au fost mici, în timp ce la un pacient au fost observate valori mari. Ca urmare a acestor observații, concentrațiile plasmatiche ale fenitoinii trebuie monitorizate cu atenție la pacienții tratați cu ambele medicamente.

Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă a zidovudinei cu atovaquona a demonstrat scăderea clearance-ului zidovudinei după administrare orală, determinând o creștere de $35 \pm 23\%$ a ASC a zidovudinei. Modul de interacțiune nu este cunoscut. Deoarece în cazul administrării atovaquonei sub formă de suspensie pot fi atinse concentrații plasmatiche mai mari ale acesteia, este posibil să poată fi induse modificări mai mari ale valorilor ASC ale zidovudinei atunci sunt administrate concomitent. Datorită datelor limitate disponibile, semnificația clinică a acestui fapt nu este cunoscută.

Acidul valproic, fluconazolul sau metadona administrate concomitent cu zidovudina determină creșterea ASC, cu scăderea corespunzătoare a clearance-ului acesteia. Deoarece sunt disponibile numai date limitate, semnificația clinică a acestui fapt nu este clară, dar dacă zidovudina este administrată concomitent cu acid valproic, fluconazol sau metadonă, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru evidențierea toxicității potențiale a zidovudinei.

De asemenea, tratamentul concomitent, mai ales terapia de atac, cu medicamente cu potențial nefrototoxic sau mielosupresiv (de exemplu, pentamidină administrată sistemic, dapsonă, pirimetamină, cotrimoxazol, amfotericină, flucitozină, ganciclovir, interferon, vincristină, vinblastină și doxorubicină) poate crește riscul reacțiilor adverse ale zidovudinei. În cazul în care este necesar tratamentul concomitent cu oricare dintre aceste medicamente, trebuie efectuată monitorizarea atentă a funcției renale și a parametrilor hematologici și, dacă este necesar, doza unuia sau mai multora dintre aceste medicamente trebuie redusă.

Un număr limitat de date din studiile clinice efectuate nu indică o creștere semnificativă a riscului reacțiilor adverse la Retrovir în cazul administrării concomitente cu cotrimoxazol, pentamidină aerosoli, pirimetamină și acyclovir, la dozele utilizate în profilaxie.

Comprimatele de claritromicină reduc absorbția zidovudinei. Acest lucru poate fi evitat dacă zidovudina și claritromicina se administrează la un interval de cel puțin două ore una față de cealaltă.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Pe baza culturilor virale efectuate la sugari, s-a demonstrat că administrarea Retrovir la gravide cu vârsta sarcinii mai mare de 14 săptămâni, urmată de tratamentul consecutiv al nou-născuților, reduce semnificativ frecvența transmiterii materno-fetale a HIV.

Rezultatele unui studiu pilot controlat cu placebo efectuat în SUA au indicat că Retrovir a redus transmiterea materno-fetală cu aproximativ 70%. În acest studiu, gravidele au avut un număr de celule CD₄₊ de 200-1818/mm³ (media în grupul tratat a fost de 560/mm³), au început tratamentul între săptămânile 14-34 de gestație și nu au avut indicații clinice pentru terapia cu Retrovir; nou-născuții acestor mame au fost tratați cu Retrovir până la vârsta de 6 săptămâni.

Decizia de a reduce riscul transmiterii materno-fetale a HIV trebuie să se bazeze pe evaluarea raportului beneficiu potențial/risc potențial. Gravidele care vor să utilizeze Retrovir în timpul sarcinii pentru prevenirea transmiterii HIV la copii trebuie avertizate asupra faptului că transmiterea HIV poate să apară în anumite cazuri, în pofida tratamentului.

La femeile tratate anterior timp îndelungat cu zidovudină sau alte antiretrovirale sau la femeile infectate cu sușe de HIV cu sensibilitate redusă la zidovudină, eficacitatea zidovudinei în reducerea transmiterii materno-fetale nu este cunoscută.

Nu se cunoaște dacă există consecințe pe termen lung ale expunerii intrauterine și ale expunerii sugarilor la Retrovir.

Pe baza rezultatelor din studiile preclinice de carcinogenitate/mutagenitate, nu poate fi exclus un risc carcinogen pentru om (vezi pct. 5.3). Relevanța acestor rezultate, atât la copiii infectați cât și la cei neinfecțați expuși la Retrovir, nu este cunoscută. Totuși, gravidele care doresc să utilizeze Retrovir în timpul sarcinii trebuie avertizate asupra acestor rezultate.

Datorită datelor limitate privind utilizarea Retrovir în timpul sarcinii, Retrovir trebuie administrat înainte de săptămâna 14 de sarcină, numai atunci când beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul pentru făt. Studii efectuate la femelele gestante de șobolan și iepure cărora le-a fost administrată zidovudină pe cale orală în doze de până la 450 mg/kg și zi, respectiv 500 mg/kg și zi în timpul perioadei de organogeneză nu au evidențiat efecte teratogene. Totuși, a existat o creștere semnificativă statistic a resorbțiilor fetale la femelele de șobolan cărora le-au fost administrate doze de 150-450 mg/kg și zi și la femelele de iepure cărora le-au fost administrate doze de 500 mg/kg și zi.

Într-un studiu separat, ale cărui rezultate au fost raportate ulterior, la femelele gestante de șobolan cărora le-a fost administrată o doză de 3000 mg/kg și zi, care este foarte aproape de doza orală medie letală (3683 mg/kg), s-a evidențiat toxicitate maternă marcată și creșterea incidenței malformațiilor congenitale fetale. În acest studiu, nu a fost observată teratogenitate la dozele mai mici studiate (600 mg/kg și zi sau mai mici).

Fertilitatea

Zidovudina nu afectează fertilitatea masculină sau feminină la șobolan în cazul administrării unor doze de până la 450 mg/kg și zi.

Nu există date privind efectul Retrovir asupra fertilității la femei. La bărbați, s-a demonstrat că Retrovir nu afectează numărul, morfologia și motilitatea spermatozoizilor.

Alăptarea

Unii specialiști recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze, pentru a evita transmiterea HIV la sugari. După administrarea unei doze unice de 200 mg zidovudină la femeile infectate cu HIV, concentrația medie a zidovudinei în lapte a fost similară cu cea plasmatică. Astfel, având în vedere că medicamentul și virusul trec în lapte, se recomandă ca femeile care utilizează Retrovir să nu alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele Retrovir asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În plus, astfel de efecte nu pot fi prevăzute din proprietățile farmacologice ale acestui medicament. Cu toate acestea, starea clinică a pacientului precum și profilul reacțiilor adverse ale Retrovir trebuie avute în vedere atunci când se ia în considerare capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Profilul reacțiilor adverse pare să fie similar la adulți și copii. Cele mai grave reacții adverse includ anemie (care poate necesita transfuzii), neutropenie și leucopenie. Acestea apar mai frecvent la doze mai mari (1200-1500 mg pe zi), la pacienți cu boală SIDA în stadiu avansat (mai ales atunci când există un deficit hematopoietic înainte de inițierea tratamentului) și îndeosebi la pacienți cu număr al celulelor CD₄₊ < 100/mm³. Ca urmare, poate fi necesară reducerea dozelor sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.4).

De asemenea, incidența neutropeniei a fost crescută la pacienții cu valori mici ale numărului neutrofilelor, hemoglobinei și ale concentrației plasmatice a vitaminei B₁₂ la începutul tratamentului cu Retrovir.

La pacienții tratați cu Retrovir au fost raportate următoarele evenimente.

Evenimentele adverse considerate a fi cel puțin posibil relaționate cu tratamentul (reacții adverse datorate medicamentului) sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10),

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).
În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: anemie, neutropenie și leucopenie

Mai puțin frecvente: pancitopenie cu hipoplazie medulară, trombocitopenie

Rare: aplazie eritrocitară pură

Foarte rară: anemie aplastică

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: acidoză lactică în absența hipoxemiei, anorexie

Tulburări psihice

Rare: anxietate și depresie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Frecvente: amețeli

Rare: convulsii, pierderea acuității mintale, insomnie, parestezii, somnolență

Tulburări cardiace

Rare: cardiomiopatie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee

Rare: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață

Frecvente: vărsături, diaree și dureri abdominale

Mai puțin frecvente: flatulență

Rare: pancreatită, pigmentare a mucoasei bucale, modificare a gustului și dispepsie.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: valori serice crescute ale enzimelor hepatice și bilirubinei

Rare: tulburări hepatice, cum este hepatomegalie severă cu steatoză

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii și prurit

Rare: urticarie, pigmentare a unghiilor și tegumentelor și transpirații

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: mialgii

Mai puțin frecvente: miopatie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: micțiuni frecvente

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: stare general de rău

Mai puțin frecvente: astenie, febră și dureri generalizate

Rare: dureri toracice, sindrom de tip gripal, frisoane

Datele disponibile din studii controlate cu placebo, precum și din studii deschise arată că incidența reacțiilor adverse raportate frecvent (incluzând greața) scade semnificativ cu timpul, de-a lungul primelor săptămâni de tratament cu Retrovir.

Reacții adverse în cazul administrării Retrovir pentru prevenirea transmiterii materno-fetale
Într-un studiu placebo-controlat, reacțiile adverse clinice și modificările rezultatelor testelor de laborator au fost similare la pacientele tratate cu Retrovir și la cele din grupul la care s-a administrat placebo. Totuși, la pacientele tratate cu zidovudină, înainte de naștere, s-a observat mai frecvent anemie ușoară până la moderată.

În același studiu, concentrațiile hemoglobinei copiilor expuși la Retrovir pentru această indicație au fost mai mici comparative cu cele ale copiilor din grupul la care s-a administrat placebo, dar fără necesitate a transfuziilor. Anemia a fost rezolvată în decurs de 6 săptămâni după terminarea tratamentului cu Retrovir. Alte reacții adverse clinice și paraclinice au fost similare la grupurile tratate cu Retrovir și la care s-a administrat placebo. Nu se cunoaște dacă există consecințe pe termen lung ale expunerii fetale intrauterine și a copilului la Retrovir.

Atunci când se utilizează analogi nucleozidici au fost raportate cazuri de acidoză lactică, uneori letale, asociate, de regulă, cu hepatomegalie severă și steatoză hepatică (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu HIV, terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu redistribuirea țesutului adipos (lipodistrofie), incluzând pierderea de țesut adipos subcutanat de la nivel periferic și facial, creșterea țesutului adipos intra-abdominal și visceral, hipertrofie mamară și acumulare de țesut adipos în zona dorsocervicală (ceafă de bizon).

Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu tulburări de metabolism cum sunt hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, rezistență la insulină, hiperglicemie și hiperlactacidemie (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați HIV cu deficit imun sever la momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la germenii oportuniști reziduali sau asimptomatici (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală SIDA în stadiu avansat sau după expunerea de lungă durată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome: nu au fost identificate semne și simptome specifice ca urmare a supradozajului acut cu zidovudină, altele decât cele prezentate ca reacții adverse, cum sunt fatigabilitate, cefalee, vărsături și, ocazional, tulburări hematologice. Conform unei raportări cu privire la un pacient care a utilizat o cantitate nespecificată de zidovudină, realizându-se concentrații plasmatice comparabile cu cele obținute în cazul administrării unei doze de 17 g zidovudină, nu au fost identificate sechele clinice, biochimice sau hematologice pe termen scurt.

Tratament: pacientul trebuie monitorizat atent pentru evidențierea toxicității (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie instituit tratamentul de susținere a funcțiilor vitale. Hemodializa și dializa peritoneală par să aibă un efect limitat asupra eliminării zidovudinei, dar cresc eliminarea metabolitului glucuronoconjugat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi nucleozidici și nucleotidici inhibitori ai revers transcriptazei, codul ATC: J05AF01.

Mod de acțiune

Zidovudina este un medicament antiviral cu acțiune puternică *in vitro* împotriva retrovirusurilor, incluzând Virusul Imunodeficienței Umane (HIV).

Zidovudina este fosforilată atât în celulele infectate cât și în cele neinfectate până la derivatul monofosfat (MP) de către timidinkinaza celulară. Fosforilarea ulterioară a zidovudinei-MP la difosfat (DP) și apoi la derivatul trifosfat (TP) este catalizată de timidilatkinaza celulară, respectiv de kinaze nespecifice. Zidovudina-TP acționează ca inhibitor și substrat al revers transcriptazei virale. Formarea ulterioară a ADN-ului proviral este blocată prin încorporarea zidovudinei-TP în lanț, cu încheierea consecutivă a formării lanțului. Competiția zidovudinei-TP pentru revers transcriptaza HIV este de aproximativ 100 ori mai mare decât pentru ADN alfa polimeraza celulară.

Virusologie

Relația dintre sensibilitatea *in vitro* a HIV față de zidovudină și răspunsul clinic la tratament rămâne de investigat. Modul de testare a sensibilității *in vitro* nu a fost standardizat, astfel încât rezultatele pot varia în funcție de factorii metodologici. În cazul izolatelor HIV de la pacienții care au fost tratați timp îndelungat cu Retrovir, a fost raportată o sensibilitate redusă *in vitro* la zidovudină. Informațiile disponibile indică faptul că pentru boala SIDA în stadiu inițial, frecvența și gradul de reducere a sensibilității *in vitro* sunt semnificativ mai mici decât pentru boala avansată.

Scăderea sensibilității, cu apariția tulpinilor rezistente la zidovudină, limitează utilitatea monoterapiei din punct de vedere clinic. În studiile clinice, datele referitoare la criteriile clinice indică faptul că zidovudina, îndeosebi asociată cu lamivudina și, de asemenea, cu didanozina sau zalcitabina, reduce semnificativ riscul de progresie a bolii și de deces. Utilizarea de inhibitor de protează în asociere cu zidovudina și lamivudina, a dovedit un beneficiu suplimentar în întârzierea progresiei bolii și îmbunătățirea supraviețuirii, comparativ cu utilizarea asocierii a numai două antiretrovirale.

Eficacitatea antivirală *in vitro* a asocierilor de antiretrovirale este investigată în continuare. Studiile *in vitro* și studiile clinice cu zidovudină în asociere cu lamivudină indică faptul că izolatele virale rezistente la zidovudină pot deveni sensibile la aceasta, atunci când capătă simultan rezistență față de lamivudină. În plus, *in vivo*, s-a evidențiat clinic faptul că lamivudina în asociere cu zidovudina întârzie apariția rezistenței la zidovudină la pacienții fără tratament antiretroviral anterior.

În unele studii *in vitro* s-a arătat că zidovudina acționează aditiv sau sinergic cu un număr de medicamente anti-HIV, cum sunt lamivudina, didanozina și α -interferon, inhibând replicarea HIV în culturile de celule. Oricum, studiile *in vitro* au arătat faptul că asocierile triple de analogi nucleozidici sau de doi analogi nucleozidici și un inhibitor de protează sunt mai eficiente în inhibarea efectelor citopatice induse de HIV-1, comparativ cu monoterapia sau cu asocierea a două medicamente.

Rezistența la analogi de timidină (din care face parte zidovudina) este bine cunoscută și este conferită de acumularea etapizată de până la 6 mutații specifice ale reverstranscriptazei la nivelul codonilor 41, 67, 70, 210, 215 și 219. Virusurile dobândesc rezistență fenotipică la analogii de timidină prin combinarea mutației la codonii 41 și 215 sau prin acumularea a cel puțin 4 din 6 mutații. Aceste mutații ale analogilor de timidină, singure, nu produc un nivel mare de rezistență încrucișată la oricare dintre ceilalți analogi nucleozidici, permițând utilizarea ulterioară a oricăruia dintre ceilalți inhibitorilor de revers transcriptază autorizați. Două tipuri de mutații generatoare de multirezistență, prima caracterizată prin mutații ale revers transcriptazei la nivelul codonilor 62, 75, 77, 116 și 151 și a doua caracterizată prin mutația T69S, plus inserția unei perechi de baze în același loc, determină o rezistență fenotipică la AZT, precum și la alți analogi nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei. Fiecare dintre aceste două tipuri de mutații generatoare de multirezistență la analogi nucleozidici limitează foarte mult opțiunile terapeutice viitoare.

În studiul US ACTG076, Retrovir s-a dovedit eficient în reducerea frecvenței transmiterii materno-fetale a HIV-1 (frecvența infecției în grupul la care s-a administrat placebo a fost de 23%, comparativ cu 8% în grupul tratat cu zidovudină), atunci când a fost administrat în doze de 100 mg de 5 ori pe zi la gravide HIV-pozitive (din săptămânile 14 – 34 de sarcină) și la nou-născuții lor (2 mg/kg la intervale de 6 ore) până la vârsta de 6 săptămâni. Într-un studiu CDC de scurtă durată desfășurat în Tailanda în anul 1998, administrarea orală de Retrovir (300 mg de două ori pe zi), în monoterapie, din săptămâna

36 de sarcină până la naștere, a redus, de asemenea, frecvența transmiterii materno-fetale a HIV (frecvența infecției în grupul la care s-a administrat placebo 19%, comparativ cu 9% în grupul tratat cu zidovudină). Aceste date, precum și datele dintr-un studiu publicat care compară schemele terapeutice cu zidovudină pentru prevenirea transmiterii materno-fetale a HIV, au arătat că tratamentele de scurtă durată efectuate la mamă (începând din săptămâna 36 de sarcină) sunt mai puțin eficiente comparativ cu tratamentele cu durată mai lungă (din săptămânile 14 – 34 de sarcină) în reducerea transmiterii perinatale a HIV.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Adulți

Absorbție

Zidovudina se absoarbe în proporție mare de la nivelul intestinului și, la dozele studiate, biodisponibilitatea a fost 60-70%. Conform datelor dintr-un studiu de bioechivalență, valorile medii la starea de echilibru (CV%) ale C_{max} , C_{min} și ale ASC la 16 pacienți tratați cu zidovudină (comprimate de 300 mg) de două ori pe zi au fost: 8,7 (54%) micromoli (2,29 μg/ml), 0,08 (96%) micromoli (0,02 μg/ml) și, respectiv, 8,39 (40%) oră x micromoli (2,24 oră x μg/ml).

Distibuție

Din studiile efectuate cu Retrovir administrat intravenos, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 1,1 ore, clearance-ul total mediu a fost de 27,1 ml/min și kg, iar volumul aparent de distribuție a fost de 1,6 l/kg.

La adulți, la 2-4 ore de la administrare raportul mediu concentrație în LCR/concentrație plasmatică a zidovudinei a fost de aproximativ 0,5. Datele indică faptul că zidovudina traversează placenta și este regăsită în lichidul amniotic și în sângele fătului. De asemenea, zidovudina a fost detectată în spermă și lapte.

Zidovudina se leagă în proporție relativ mică (34-38%) de proteinele plasmatice, iar interacțiunile medicamentoase ca urmare a deplasării de pe locurile de legare de pe proteinele plasmatice nu sunt de așteptat.

Metabolizare

Zidovudina se elimină îndeosebi prin conjugare la nivel hepatic, cu formarea unui metabolit glucuronoconjugat. Derivatul 5'-glucuronoconjugat este metabolitul principal al zidovudinei, atât în plasmă cât și în urină, reprezentând aproximativ 50-80% din doza administrată, eliminată prin excreție renală. După administrarea intravenoasă a zidovudinei s-a identificat metabolitul 3'-amino-3'-dezoxtimidină (AMT).

Eliminare

Clearance-ul renal al zidovudinei este mult mai mare decât clearance-ul creatininei, indicând existența unei secreții tubulare semnificative.

Copii

Absorbție

La copiii cu vârsta peste 5-6 luni, profilul farmacocinetic al zidovudinei este similar cu cel al adulților. Zidovudina este bine absorbită din intestin și, la toate dozele studiate, biodisponibilitatea a fost de 60-74%, cu o medie de 65%. După administrarea unor doze de 120 mg zidovudină sub formă de soluție/m² și 180 mg/m², la starea de echilibru, valorile C_{max} au fost de 4,45 μmoli (1,19 μg/ml), respectiv de 7,7 μmoli (2,06 μg/ml). La copii, administrarea unor doze de 180 mg/m² de patru ori pe zi a determinat o expunere sistemică ($ASC_{0-24\text{ ore}}$ 40,0 ore x μmoli/ml sau 10,7 ore x μg/l) similară cu cea obținută ca urmare a administrării unor doze de 200 mg de 6 ori pe zi la adulți (40,7 ore x μmoli/ml sau 10,9 ore x μg/l).

Distibuție

După administrare intravenoasă, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare și

clearance-ul total au fost de 1,5 ore, respectiv de 30,9 ml/min și kg.

La copii, raportul mediu concentrație în LCR/concentrație plasmatică a zidovudinei a fost cuprins între 0,52-0,85 după 0,5-4 ore de la administrarea orală și de 0,87 după 1-5 ore de la administrarea unei perfuzii intravenoase cu durată de 1 oră. În timpul administrării unei perfuzii intravenoase continue, raportul mediu concentrație în LCR/concentrație plasmatică a zidovudinei a fost de 0,24.

Metabolizare

Metabolitul principal este derivatul 5'-glucuronoconjugat. După administrarea intravenoasă, 29% din doză a fost regăsită nemodificată în urină și 45% a fost excretată sub formă de glucuronoconjugat.

Eliminare

Clearance-ul renal al zidovudinei este mult mai mare decât clearance-ul creatininei, indicând existența unei secreții tubulare semnificative.

Datele disponibile despre farmacocinetica la nou-născuți și copii mici indică faptul că glucuronoconjugarea zidovudinei este redusă, cu creșterea ulterioară a biodisponibilității, reducerea clearance-ului și cu un timp de înjumătățire plasmatică mai lung la copii cu vârsta sub 14 zile, dar, ulterior, farmacocinetica pare să fie similară cu cea a adulților.

Sarcină

Farmacocinetica zidovudinei a fost investigată într-un studiu efectuat la opt gravide în timpul ultimului trimestru de sarcină. Pe măsură ce sarcina a evoluat, nu a fost evidențiată acumularea medicamentului. Farmacocinetica zidovudinei a fost similară cu cea a femeilor care nu erau gravide. În concordanță cu trecerea pasivă a medicamentului prin bariera feto-placentară, la naștere, concentrația zidovudinei din plasma copilului a fost egală cu cea din plasma maternă.

Vârșnici

Nu sunt disponibile date specifice referitoare la farmacocinetica zidovudinei la vârstnici.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă, clearance-ul aparent al zidovudinei după administrarea orală a fost de aproximativ 50% față de cel raportat la subiecții sănătoși, cu funcție renală normală. Hemodializa și dializa peritoneală nu au un efect semnificativ asupra eliminării zidovudinei, în timp ce eliminarea metabolitului glucuronoconjugat inactiv este crescută (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică există date limitate despre farmacocinetica zidovudinei (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenitate

În testul Ames nu s-au evidențiat efecte mutagene. Totuși, zidovudina a avut un efect mutagen slab într-un test efectuat pe celule de limfom de șoarece și a avut un efect mutagen pozitiv într-un test de transformare celulară efectuat *in vitro*. Efectele clastogene au fost observate într-un studiu *in vitro* efectuat pe limfocite umane și în studiile *in vivo* pe micronuclei de șobolan și șoarece, cu doze orale repetate. Un studiu citogen efectuat *in vivo* la șobolan nu a arătat afectare cromozomială. Un studiu efectuat la 11 pacienți cu SIDA pe limfocitele din sângele periferic, a arătat o frecvență crescută a fragmentării cromozomiale la pacienții tratați cu Retrovir, comparativ cu cei netratați. Un studiu pilot a demonstrat că zidovudina este încorporată în ADN-ul nuclear leucocitar la adulți, incluzând gravidele, care utilizează zidovudina ca tratament pentru infecția cu HIV 1 sau pentru prevenirea transmiterii virale de la mamă la copil. Zidovudina a fost încorporată în ADN-ul leucocitar al copiilor mamei tratate cu zidovudină.

Un studiu transplacentar de genotoxicitate, efectuat la maimuțe, a comparat zidovudina administrată în monoterapie cu terapia combinată cu zidovudină și lamivudină, în doze echivalente celor administrate la oameni. Studiul a demonstrat că feteșii expuși intrauterin la terapia combinată au prezentat o frecvență mai mare de încorporare a analogilor nucleozidici în ADN, în multiple organe, precum și o

frecvență mai mare de scurtare a telomerului, comparativ cu cei expuși la zidovudină în monoterapie. Semnificația clinică a acestor date este necunoscută.

Carcinogenitate

În studiile de carcinogenitate cu zidovudină administrată oral la șoarece și șobolan, au fost observate tumori ale epiteliului vaginal, apărute tardiv. Un studiu ulterior de carcinogenitate la nivel intravaginal a confirmat ipoteza că tumorile vaginale au fost rezultatul unei expuneri locale pe termen lung a epiteliului vaginal al rozătoarelor la concentrații mari de zidovudină nemetabolizată în urină. Nu există alte tumori legate de administrarea medicamentului, la nici o specie sau sex.

În plus, două studii de carcinogenitate transplacentară au fost efectuate la șoarece. Într-un studiu, efectuat de US National Cancer Institute, la femelele gestante de șoarece s-a administrat zidovudină în dozele maxim tolerate, din ziua 12 până în ziua 18 de gestație. La un an după naștere, la puii expuși la cea mai mare doză (420 mg/kg) s-a observat creșterea incidenței tumorilor pulmonare, hepatice și ale aparatului genital feminin.

Într-un al doilea studiu, zidovudina a fost administrată la șoareci, timp de 24 luni, în doze de până la 40 mg/kg, expunerea începând prenatal, în ziua 10 de gestație. Modificările legate de tratament s-au limitat la tumori ale epiteliului vaginal apărute tardiv, care au avut aceeași incidență și moment al apariției cu cele din studiul standard de carcinogenitate cu administrare orală. Astfel, al doilea studiu, a evidențiat faptul că zidovudina nu acționează ca agent carcinogen transplacentar.

Datele din primul studiu privind carcinogenitatea transplacentară indică un risc ipotetic, în timp ce reducerea riscului transmiterii HIV la copilul neinfectat prin utilizarea zidovudinei în timpul sarcinii a fost demonstrată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon de porumb
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Cap și corp

Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

Cerneală de inscripționare

Black Opacode 10A1 sau 10A2, conține:

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol
Hidroxid de amoniu, 28% (doar în cerneala Black Opacode 10A1)
Soluție concentrată de amoniac (doar în cerneala Black Opacode 10A2)
Hidroxid de potasiu (doar în cerneala Black Opacode 10A2)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule

Cutie cu un flacon din PEÎD a 100 de capsule

Cutie cu un flacon din sticlă a 100 de capsule

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIIV HEALTHCARE B.V.

Van Asch van Wijckstraat 55 H, 3811LP Amersfoort, Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2183/2009/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației -Noiembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2020