

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RETROVIR 10 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

10 ml soluție orală conțin 100 mg zidovudină.

Excipient cu efect cunoscut: 10 ml conțin maltitol 6,4 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluție orală, limpede, de culoare galben deschis, cu miros caracteristic de căpșuni.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Formele farmaceutice orale de Retrovir sunt indicate în terapia asociată antiretrovirală (cu excepția femeilor gravide) pentru tratamentul adulților și copiilor infectați cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV).

Chimioterapia cu Retrovir este indicată pentru femeile gravide HIV-pozitive (peste 14 săptămâni de gestație) pentru profilaxia transmisiei materno-fetale a HIV, precum și pentru profilaxia primară a transmisiei HIV la nou-născuți.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doza la adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg: Doza uzuală recomandată de Retrovir în combinație cu alte antiretrovirale este de 300 mg de două ori pe zi.

Doza la copii: Retrovir 100 mg capsule este, de asemenea, disponibil pentru administrare la copii.

Copii cu greutatea între 9 kg și 30 kg: Doza recomandată de Retrovir în combinație cu alte antiretrovirale 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: Doza recomandată de Retrovir este de 12 mg/kg de două ori pe zi în combinație cu alte antiretrovirale.

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 Proprietăți farmacocinetice).

Doza pentru profilaxia transmisiei materno-fetale: Doza recomandată femeilor gravide (peste 14 săptămâni de gestație) este de 500 mg pe zi pe cale orală (100 mg de 5 ori pe zi) 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 2 mg/kg oral la intervale de 6 ore, începând în decurs de 12 ore de la naștere și continuând până la vârsta de 6 săptămâni (de exemplu la nou-născutul de 3 kg se va administra 0,6 ml soluție orală la intervale de 6 ore). Calcularea dozei la nou-născut trebuie făcută cu precauție, datorită volumelor mici de soluție orală necesare. Pentru a contribui la precizia dozării în ambalajele pentru nou-născuți este inclusă o seringă pentru administrare orală de 1 ml.

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 reîncepută administrarea pe cale orală.

Ajustarea dozelor la pacienții cu reacții adverse hematologice: Înlocuirea zidovudinei ar trebui luată în considerare la pacienții la care nivelul hemoglobinei sau numărul neutrofilelor au semnificație clinică. Alte potențiale cauze ale anemiei sau neutropeniei ar trebui excluse. Reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Retrovir ar trebui luate în considerare în absența unor tratamente alternative (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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

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

Doza în cazul insuficienței hepatice: Datele provenite de la pacienții cu ciroză hepatică sugerează că, la pacienții cu disfuncție hepatică, acumularea zidovudinei este posibilă, din cauza scăderii ratei de glucuroconjugare. Poate fi necesară reducerea dozelor, dar, din cauza variabilității în expunerea la zidovudină la pacienții cu afecțiuni hepatice moderate până la grave, nu pot fi făcute recomandări precise în acest sens. Dacă monitorizarea nivelurilor plasmatiche de zidovudină nu este posibilă din motive tehnice, medicii vor trebui să monitorizeze semnele de intoleranță, precum 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

Utilizarea formelor orale de Retrovir este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la zidovudină sau la oricare dintre excipienții menționați la punctul 6.1.

Formele orale de Retrovir nu trebuie administrate pacienților cu număr foarte mic de neutrofile ($< 0,75 \times 10^9/l$) sau cu hemoglobinemie foarte mică ($< 7,5$ g/dl sau $4,65$ mmol/l).

Retrovir este contraindicat la nou-născuții 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 orice alt antiretroviral poate 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: Este de așteptat ca anemia (obișnuit observată după 6 săptămâni de tratament cu Retrovir, ocazional mai devreme), neutropenia (obișnuit observată după 4 săptămâni de tratament cu Retrovir, uneori mai devreme) și leucopenia (obișnuit secundară neutropeniei) să apară la pacienții tratați cu Retrovir. Acestea au apărut mai frecvent la doze mari (1200-1500 mg pe zi) și la pacienți cu rezervă medulară săracă înaintea tratamentului, în special cu boală HIV avansată (vezi pct. 4.8).

Parametrii hematologici trebuie monitorizați cu atenție. Pentru pacienții cu boală HIV simptomatică avansată, în general, 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 1-3 luni.

Dacă hemoglobinemia scade 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, aceasta poate fi stimulată prin întreruperea scurtă (2-4 săptămâni) a tratamentului cu Retrovir. Recuperarea medulară este observată, de regulă, în decurs de 2 săptămâni, după care tratamentul cu Retrovir poate fi reinstuit la o doză redusă. La pacienții cu anemie semnificativă, reducerea dozelor nu elimină necesitatea transfuziilor (vezi pct. 4.3).

Acidoză lactică: în legătură cu utilizarea analogilor 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 de rău nespecifică, pierderea apetitului, scăderea în greutate, simptome respiratorii (respirație rapidă și/sau profundă) sau neurologice (incluzând slăbiciune motorie).

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

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

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

Este necesară precauție în cazul administrării analogilor nucleozidici la orice pacient (în special femei obeze) cu hepatomegalie, hepatită sau alți factori de risc cunoscuți pentru afecțiuni hepatice și steatoză hepatică (incluzând anumite medicamente și alcoolul). Pot prezenta un risc deosebit pacienții coinfectați cu virusul hepatitic C și tratați cu alfa interferon și ribavirină.

Pacienții cu risc crescut trebuie monitorizați îndeaproape.

Toxicitatea mitocondrială: S-a demonstrat *in vitro* și *in vivo* că analogii nucleozidici și nucleotidici induc un grad variabil de leziuni mitocondriale. Există rapoarte referitoare la toxicitatea mitocondrială la nou-născuții HIV-negativi expuși *in utero* și/sau post-natal la analogii nucleozidici. Principalele efecte adverse raportate sunt anomaliile hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactacidemia, hiperlipazemia). Aceste efecte 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 *in utero* 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 în vederea prevenirii transmiterii verticale a infecției HIV.

Lipodistrofie: Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu redistribuția de țesut gras (lipodistrofie) la pacienții cu HIV. În prezent, consecințele pe termen lung ale acestor evenimente sunt necunoscute.

Mecanismul nu este 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 factori în legătură

cu medicamentele cum sunt durată lungă a tratamentului antiretroviral și tulburările metabolice asociate. Examenul clinic trebuie să includă evaluarea semnelor fizice de redistribuire a grăsimii. Trebuie avută în vedere măsurarea lipidelor serice și glicemiei à jeun. Managementul tulburărilor lipidice trebuie să includă măsuri clinice adecvate (vezi pct. 4.8 *Reacții adverse*).

Afectarea hepatică: Clearance-ul zidovudinei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară fără ciroză [scor Child – Pugh de 5-6] este similar cu cel observat la subiecții sănătoși, prin urmare nu este necesară ajustarea dozei de zidovudină. La pacienții cu afecțiuni hepatice moderate până la grave ciroză [scor Child – Pugh de 7-15], nu se poate recomanda o anumită doză, din cauza variabilității largi observate la expunerea la zidovudină, prin urmare zidovudina nu este recomandată pentru acest grup de pacienți.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C care primesc terapie antiretrovirală combinată au un risc crescut de efecte adverse hepatice severe, posibil fatale. În cazul în care urmați tratament antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm consultați și informațiile relevante de prescriere a respectivelor produse.

Pacienții cu hepatopatie pre-existentă, inclusiv hepatită cronică activă, au o frecvență mai mare a anomaliilor funcției hepatice pe durata tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați conform standardelor actuale. Dacă la acești pacienți apar semne de agravare a hepatopatiei, trebuie luată în considerare întreruperea sau renunțarea la tratament (vezi pct. 4.2).

Sindromul de reactivare imună: La pacienții infectați HIV cu deficit imun sever la momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie împotriva agenților patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici, reacție care poate duce la tulburări severe sau la agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni după instituirea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu virus citomegalic, infecții micobacteriene sistemice/focale și pneumonie cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptom de inflamație trebuie evaluat și tratat, atunci când este cazul. Boli autoimune (cum sunt Boala Graves, polimiozita și sindromul Guillain-Barre) au fost de asemenea semnalate în cadrul sindromului de reactivare imună, oricum timpul de debut este foarte variabil putând apărea la câteva luni de la inițierea tratamentului și uneori putând avea o prezentare atipică.

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, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Pacienți coinfectați cu virus hepatitic C: Administrarea concomitentă de ribavirină și zidovudină nu este recomandată datorită riscului crescut de anemie (vezi pct. 4.5).

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 plasmatică în funcție de timp) a zidovudinei cu $48 \pm 34\%$. Aceasta poate duce la 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 aria de sub curba concentrației plasmatică a zidovudinei la aproximativ 106% (100 - 170%). Pacienții tratați cu ambele medicamente trebuie monitorizați cu atenție 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 afectată semnificativ. Zidovudina nu are efect asupra farmacocineticii lamivudinei.

S-a observat că, concentrațiile plasmaticice ale fenitoinei sunt mici la unii dintre pacienții tratați cu Retrovir, în timp ce la un pacient au fost observate valori mari. Aceste observații sugerează faptul că, concentrațiile plasmaticice ale fenitoinei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții tratați cu ambele medicamente.

Atovaquona: zidovudina nu pare să afecteze farmacocinetica atovaquonei. Cu toate acestea, datele farmacocinetice arată că atovaquona pare să scadă rata de metabolizare a zidovudinei la metabolitul glucuroconjugat (ASC a zidovudinei la starea de echilibru a fost crescută cu 33% și concentrația plasmatică maximă a metabolitului glucuroconjugat a fost redusă cu 19%). La doze de zidovudină de 500 mg sau 600 mg pe zi, este puțin probabil ca o perioadă de trei săptămâni de administrare concomitentă de atovaquonă pentru tratamentul acut al PCP poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse atribuite concentrațiilor plasmaticice mărite ale zidovudinei. Trebuie avută în vedere atenția mărită în monitorizarea pacienților care primesc tratament prelungit cu atovaquonă.

Acidul valproic, fluconazolul sau metadona administrate împreună cu zidovudina determină creșterea ASC împreună 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 metadona, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru evidențierea toxicității potențiale a zidovudinei.

A fost raportată exacerbarea anemiei datorită administrării ribavirinei atunci când zidovudina face parte din schema de tratament pentru HIV, deși mecanismul de acțiune exact rămâne a fi elucidate. Administrarea concomitentă a ribavirinei cu zidovudina nu este recomandată datorită riscului de anemie crescut (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei în schema de tratament combinată ART dacă aceasta este deja stabilită. Acest lucru este deosebit de important pentru pacienții cu antecedente cunoscute de anemie indusă de zidovudină.

Tratamentul concomitent, mai ales acut, cu medicamente cu potențial nefrototoxic sau mielosupresiv (de exemplu pentamidină sistemică, dapsonă, pirimetamină, cotrimoxazol, amfotericină, flucitozină, ganciclovir, interferon, vincristină, vinblastină și doxorubicină) poate, de asemenea, crește riscul reacțiilor adverse ale zidovudinei. În cazul în care este necesar tratamentul concomitent cu oricare dintre aceste medicamente, trebuie realizată 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 cu cotrimoxazol, pentamidină aerosoli, pirimetamină și aciclovir la doze 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 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

S-a arătat că administrarea Retrovir la gravide cu vârsta sarcinii mai mare de 14 săptămâni, cu tratamentul consecutiv al nou-născuților, reduce semnificativ rata transmisiei materno-fetale a HIV, pe baza culturilor virale la sugari.

Rezultatele unui studiu pilot controlat cu placebo efectuat în SUA au indicat că Retrovir a redus transmisia materno-fetală cu aproximativ 70%. În acest studiu, gravidele au avut un număr de celule CD_{4+} de 200-1818/ mm^3 (media în grupul tratat a fost de 560/ mm^3), 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 se va baza pe evaluarea raportului beneficiu potențial/risc potențial. Femeile gravide care vor să folosească Retrovir în timpul sarcinii pentru prevenirea

transmiterii HIV la copii trebuie avertizate asupra faptului că transmisia HIV poate să apară în anumite cazuri în pofida tratamentului.

Eficacitatea zidovudinei în reducerea transmisiei materno-fetale la femei tratate anterior timp îndelungat cu zidovudină sau alte antiretrovirale sau la femei infectate cu sușe de HIV cu sensibilitate redusă la zidovudină este necunoscută.

Nu se cunoaște dacă există consecințe pe termen lung ale expunerii *in utero* 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 Date preclinice de siguranță). Relevanța acestor rezultate atât la copiii infectați cât și la cei neinfecțați, expuși la Retrovir, este necunoscută. Totuși, gravidele care au în vedere folosirea Retrovir în timpul sarcinii trebuie avertizate asupra acestor rezultate.

Un număr mare de date privind utilizarea zidovudinei în timpul sarcinii (mai mult de 3000 de rezultate) nu indică malformații și nici toxicitate fetală/neonatală. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, Retrovir poate fi administrat în timpul sarcinii. Retrovir poate fi administrat numai înainte de săptămâna 14 de sarcină, atunci când beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul pentru făt. Studii la femele 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. A existat, totuși, 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 la doze de 500 mg/kg și zi.

Într-un studiu separat, ale cărui rezultate au fost raportate consecutiv, la șobolani 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 puțin).

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 femeilor. S-a arătat că la bărbați, Retrovir nu afectează numărul, morfologia și motilitatea spermatică.

Alăptarea

Unii specialiști recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV. După administrarea unei singure doze de 200 mg zidovudină la femeile infectate cu HIV, concentrația medie a zidovudinei a fost similară în lapte și în plasmă. Astfel, având în vedere că medicamentul și virusul trec în lapte, se recomandă mamelor 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 mari (1200-1500 mg pe zi), la pacienți cu boală HIV în stadiu avansat (mai ales atunci când există o rezervă săracă de măduvă osoasă înaintea tratamentului) și îndeosebi la pacienți cu număr al celulelor CD₄₊ < 100/mm³. Ca urmare, poate fi necesară reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

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

La pacienții tratați cu Retrovir au fost raportate următoarele evenimente.

Evenimentele adverse considerate a fi posibil în legătură cu tratamentul (reacții adverse datorate medicamentului) sunt prezentate mai jos clasificate pe sisteme, aparate și în funcție de frecvență.

În funcție de frecvență sunt definite ca foarte frecvente (> 10%), frecvente (1 – 10%), mai puțin frecvente (0,1 – 1%), rare (0,01 – 0,1%) și foarte rare (< 0,01).

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: anemie, neutropenie și leucopenie

Mai puțin frecvente: pancitopenie cu hipoplazie medulară, trombocitopenie

Rare: aplazie eritocitară pură

Foarte rară: anemie aplastică

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: anorexie și 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 mentale, 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. Pigmentarea mucoasei bucale, modificarea gustului și dispepsie.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: valori serice crescute ale enzimelor hepatice și bilirubinei

Rare: tulburări hepatice cum este hepatomegalie gravă cu steatoză

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupții cutanate și prurit

Rare: urticarie, pigmentarea unghiilor și tegumentului 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 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 (inclusiv 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 care a primit placebo. Totuși, la pacientele tratate cu zidovudină, înainte de naștere, s-a observat mai frecvent anemie ușoară-moderată.

În același studiu, concentrațiile hemoglobinei copiilor expuși la Retrovir pentru această indicație au fost mai mici decât ale copiilor din grupul placebo, dar fără necesitatea 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 placebo. Nu se cunoaște dacă există consecințe pe termen lung ale expunerii *in utero* 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 gras intra-abdominal și visceral, hipertrofie mamară și acumulare de țesut adipos în zona dorsocervicală (ceafa 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 apărea 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 HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome: nu au fost identificate semne și simptome specifice ca urmare a supradozajului acut a zidovudinei, față de cele prezentate ca efecte nedorite, cum sunt fatigabilitate, cefalee, vărsături și, ocazional, modificări hematologice. Conform unui raport în care un pacient a utilizat o cantitate nespecificată de zidovudină, realizând concentrații plasmatice comparabile cu cele obținute în cazul unei supradoze 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 aplicat tratamentul de susținere. Hemodializa și dializa peritoneală par să aibă un efect limitat asupra eliminării zidovudinei, dar cresc eliminarea metabolitului glucuroconjugat.

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 antiviral cu acțiune puternică *in vitro* împotriva retrovirusurilor incluzând Virusul Imunodeficienței Umene (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 timidilatinaza 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 pacienți 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 HIV precoce, 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 obiectivele finale 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 plus zidovudina întârzie apariția rezistenței la zidovudină la pacienții fără tratament anterior antiretroviral.

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 eficace în inhibarea efectelor citopatice induse de HIV-1 decât monoterapia sau 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. Virusii dobândesc rezistență fenotipică la analogi 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 orice dintre ceilalți analogi nucleozidici, permițând utilizarea ulterioară a oricărui dintre ceilalți inhibitori 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 eficace în reducerea ratei transmisiei materno-fetale a HIV-1 (23% frecvența infecției pentru placebo comparativ cu 8% pentru zidovudină) atunci când a fost administrat

(100 mg de 5 ori pe zi) la femeile însărcinate HIV- pozitive (din săptămânile 14 – 34 de sarcină) și la noul-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 Retrovir oral în monoterapie (300 mg de două ori pe zi), din săptămâna 36 de sarcină până la naștere, a redus, de asemenea, rata transmisiei materno-fetale a HIV (19% frecvența infecției pentru placebo comparativ cu 9% pentru zidovudină). Aceste date, precum și date dintr-un studiu publicat care compară regimurile terapeutice cu zidovudină pentru prevenirea transmisiei materno-fetale a HIV au arătat că tratamentele de scurtă durată efectuate la mamă (începând din săptămâna 36 de sarcină) sunt mai puțin eficiente decât tratamentele mai lungi (din săptămânile 14 – 34 de sarcină) în reducerea transmisiei perinatale a HIV.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Adulți

Absorbția

Zidovudina se absoarbe în proporție mare de la nivelul intestinului și, la nivelurile de dozaj studiate, biodisponibilitatea a fost 60-70%. Conform datelor dintr-un studiu de bioechivalență, valorile medii la echilibru (CV%) ale $C_{[ss]max}$, $C_{[ss]min}$ și ale ASC la 16 pacienți care au primit zidovudină (tablete de 300 mg) de două ori pe zi au fost: 8,7 (54%) microM (2,29 μg/ml), 0,08 (96%) microM (0,02 μg/ml) și, respectiv, 8,39 (40%) h*microM (2,24 h*μg/ml).

Distribuția

Din studiile cu Retrovir intravenos, timpul mediu de înjumătățire 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 găsită 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 plasmatică, iar interacțiunile medicamentoase ca urmare a deplasării de pe locurile de legare de pe proteinele plasmatică nu sunt de așteptat.

Metabolizarea:

Zidovudina se elimină îndeosebi prin conjugare la nivel hepatic cu formarea unui metabolit glucuronoconjugat. Derivatul 5'-glucuronoconjugat este metabolitul principalul 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'-dezoxitimidină (AMT).

Eliminarea:

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

Copii:

Absorbția:

Pentru copiii cu vârsta peste 5-6 luni, profilul farmacocinetic al zidovudinei este similar cu al adulților. Zidovudina este bine absorbită din intestin și, la toate nivelurile de dozaj studiate, biodisponibilitatea a fost de 60-74%, cu o medie de 65%. După administrarea unor doze de 120 mg zidovudină (în soluție)/m² și 180 mg/m², la starea de echilibru, valorile C_{max}^{ss} au fost de 4,45 μM (1,19 μg/ml), respectiv de 7,7 μM (2,06 μg/ml). La copii doze de 180 mg/m² de patru ori pe zi produc o expunere sistemică similară (24 ore ASC 40,0 ore μM sau 10,7 ore μg/l) ca doze de 200 mg administrate de 6 ori pe zi la adulți (40,7 ore μM sau 10,9 hr μg/l).

Distribuția:

După administrare intravenoasă, timpul mediu de înjumătățire 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 în cazul administrării intravenoase după 1-5 ore de la o perfuzie cu durata de 1 oră. În timpul unei perfuzii intravenoase continue, raportul mediu concentrație în LCR/concentrație plasmatică a zidovudinei a fost de 0,24.

Metabolizarea:

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

Eliminarea:

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

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

Sarcina

Farmacocinetica zidovudinei a fost investigată într-un studiu efectuat pe opt femei 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 fetoplacentară, 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 glucuroconjugat 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

În testul Ames nu s-au evidențiat efecte mutagene. Totuși, zidovudina a avut un efect mutagen slab într-un test pe celule de limfom de șoarece și a fost pozitivă într-un test de transformare celulară *in vitro*. Efecte clastogene au fost observate într-un studiu *in vitro* pe limfocite umane și în studii *in vivo* cu doze orale repetate pe micronuclei de șobolan și șoarece. Un studiu citogen *in vivo* pe șobolan nu a arătat afectare cromozomială. Un studiu al limfocitelor din sângele periferic la 11 pacienți cu SIDA 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 adult, inclusiv la femeia însărcinată, care utilizează zidovudina ca tratament pentru infecția cu HIV 1 sau pentru prevenirea transmisiei virale de la mamă la copil. Zidovudina a fost încorporată în ADN-ul leucocitar la copii din mame tratate cu zidovudină.

Un studiu transplacentar de genotoxicitate efectuat la maimuțe a comparat zidovudina în monoterapie cu terapia combinată cu zidovudină și lamivudină în doze echivalente celor administrate la oameni. Studiul a demonstrat că fătul expus *in utero* la terapia combinată a prezentat o rată mai mare de incorporare a analogilor nucleozidici în ADN-ul fetal, în multiple organe fetale, precum și o rată mai mare de scurtare a telomerului, față de cei tratați cu 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 târziu. 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, s-a administrat zidovudină în doze maxim tolerate la femele gestante de șoarece, din ziua 12 până în ziua 18 de gestație. La un an după naștere, s-a observat creșterea incidenței tumorilor pulmonare, hepatice și ale tractului genital feminin al puilor expuși la cea mai mare doză (420 mg/kg).

Într-un al doilea studiu, zidovudina a fost administrată șoarecilor 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 târziu, care au avut aceeași incidență și moment al apariției cu cele din studiul oral standard de carcinogenitate. 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 a fost demonstrată reducerea riscului transmiterii HIV la copilul neinfecat prin utilizarea zidovudinei în timpul sarcinii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Maltitol soluție

Glicerol

Acid citric anhidru/acid citric monohidrat

Benzoat de sodiu

Zaharină sodică

Aromă de căpșuni

Aromă de zahăr alb

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani, în ambalajul original.

După prima deschidere a flaconului - o lună.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Retrovir, soluție orală

Cutie cu un flacon din sticlă brună conținând 200 ml soluție orală, închis cu capac din polietilenă de înaltă densitate de culoare albă, căptușit cu polipropilenă, prevăzut cu inel de siguranță din polietilenă de joasă densitate, un adaptor de dozare din polietilenă de joasă densitate și o seringă dozatoare pentru administrare orală de 10 ml, cu gradații la 0,2 ml.

Adaptorul de dozare trebuie înfiletat la flacon înainte de administrare.

Retrovir, soluție orală - ambalaj pentru nou-născut

Cutie cu un flacon din sticlă brună conținând 200 ml soluție orală, închis cu capac din polietilenă de înaltă densitate de culoare albă, căptușit cu polipropilenă, prevăzut cu inel de siguranță din polietilenă de joasă densitate, un adaptor de dozare din polietilenă de joasă densitate și o seringă dozatoare pentru administrare orală de 1 ml, cu gradații la 0,01 ml (ambalaj pentru nou-născut).

Adaptorul de dozare trebuie înfiletat la flacon înainte de administrare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIIV HEALTHCARE B.V.

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5911/2013/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2020