

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Retrovir 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zidovudinum 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

Popis přípravku: neprůhledné, tvrdé želatinové tobolky modrobílé barvy (spodní část tobolky je bílá, vrchní část tobolky je modrá). Tobolky jsou bez potisku na víčku, na spodní bílé části tobolky je černý potisk GSJV2, obsahují bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální formy zidovudinu jsou indikovány v kombinaci s jinými antiretroviroty k léčbě dětí, dospívajících a dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV).

Zidovudin je indikován chemoprophylakticky u HIV pozitivních těhotných žen (od 14. týdne těhotenství) k prevenci přenosu HIV infekce z matky na plod. Zidovudin je také indikován jako preventivní léčba HIV infekce u novorozenců, kteří se narodili HIV pozitivním matkám.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii zidovudinem má předepisovat lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Dávkování u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností alespoň 30 kg: Obvykle doporučená dávka zidovudinu v kombinaci s jinými antiretroviroty je 250 nebo 300 mg dvakrát denně.

Dávkování u dětí:

Děti s tělesnou hmotností alespoň 28 kg až 30 kg (včetně) mohou užívat:			
Tělesná hmotnost (kg)	Ranní dávka	Večerní dávka	Denní dávka (mg)
28-30	jedna 250mg tobolka	jedna 250mg tobolka	500

Dětem s tělesnou hmotností méně než 8 kg a dětem s tělesnou hmotností více než 8 kg, které nejsou schopné tobolky polykat, je určen přípravek ve formě perorálního roztoku.

Dávkování v prevenci přenosu viru HIV mezi matkou a plodem: Těhotným ženám (od 14. týdne těhotenství) se perorálně podávají dávky 500 mg denně (100 mg pětikrát denně) až do začátku

porodních stahů. V průběhu porodních stahů a samotného porodu se podává zidovudin intravenózně v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti během 1 hodiny a potom kontinuální intravenózní infuzí o rychlosti 1 mg/kg/h až do podvázání pupeční šňůry.

Do 12 hodin po porodu se novorozencům začíná perorálně podávat zidovudin ve formě perorálního roztoku v dávce 0,2 ml/kg těl.hm. (2 mg/kg těl.hm.) každých 6 hodin a pokračuje se až do věku 6 týdnů dítěte.

Při výpočtu dávek pro novorozence je vzhledem k malým objemům perorálního roztoku nutná opatrnost. Pro zajištění správného a přesného dávkování novorozencům se má použít odpovídající velikost perorální dávkovací stříkačky se stupnicí po 0,1 ml (viz SmPC pro Retrovir ve formě perorálního roztoku).

Kojencům, jimž nelze podávat přípravek perorálně, je nutné každých 6 hodin aplikovat zidovudin intravenózně v dávce 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti během 30 minut.

V případě plánovaného císařského řezu se má 4 hodiny před operací začít s podáváním infuze přípravku Retrovir. Pokud se stane, že se u ženy vyskytnou falešné porodní stahy, má se přestat s podáváním infuze a opět začít s perorálním podáváním přípravku Retrovir.

Dávkování u pacientů s nežádoucími hematologickými reakcemi: U pacientů, u kterých došlo ke klinicky signifikantnímu poklesu hladiny hemoglobinu nebo počtu neutrofilů, má být zváženo přerušení léčby zidovudinem a jeho nahrazení jiným přípravkem. Je však také třeba vyloučit jiné potenciální příčiny anemie a neutropenie. V případě absence alternativních způsobů léčby je třeba zvážit, zda snížit dávku přípravku Retrovir nebo jeho podávání přerušit (viz body 4.3 a 4.4).

Dávkování u starších pacientů: Farmakokinetika nebyla u pacientů starších 65 let studována a k dispozici nejsou žádné specifické údaje. Doporučuje se, aby pacientům této věkové skupiny byla věnována zvláštní péče s ohledem na věkově vázané změny, jako je pokles renální funkce a alterace hematologických parametrů. Doporučuje se monitorování pacientů před léčbou a v průběhu léčby přípravkem Retrovir.

Dávkování při poruše funkce ledvin: Pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu je menší než 10 ml/min) a pacientům s terminálním selháním ledvin chronicky léčeným hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou se doporučuje dávka 100 mg každých 6 až 8 hodin (300-400 mg denně). Hodnoty hematologických vyšetření a výsledky klinických vyšetření mohou vyžadovat další úpravu dávkování přípravku Retrovir (viz bod 5.2).

Dávkování při poruše funkce jater: Údaje u pacientů s cirhózou jater svědčí o tom, že vzhledem ke snížené glukuronidaci může u pacientů s poruchou funkce jater docházet ke kumulaci zidovudinu. Situace může vyžadovat úpravu dávek, avšak pro nedostatek informací nelze v současnosti uvést přesná doporučení. Pokud není možné plazmatické hladiny zidovudinu monitorovat, musí lékaři věnovat zvláštní pozornost známám nesnášenlivosti, jako rozvoji hematologických nežádoucích účinků (anemie, leukopenie, neutropenie), a příslušným způsobem upravit dávku a/nebo prodloužit interval mezi dávkami (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Perorální formu přípravku Retrovir nelze podávat pacientům s abnormálně nízkými počty neutrofilů (méně než $0,75 \times 10^9/l$) nebo s abnormálně nízkými hladinami hemoglobinu (méně než 75 g/l nebo 4,65 mmol/l).

Retrovir je kontraindikován u novorozenců s hyperbilirubinemií vyžadující jinou než fototerapeutickou léčbu a u novorozenců, u nichž došlo k více než pětinasobnému vzestupu jaterních transamináz.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Retrovir není přípravek, který zcela vyléčí infekci virem HIV a/nebo syndrom AIDS. U pacientů léčených přípravkem Retrovir nebo jinou antiretrovirovou léčbou může stále docházet k vývoji oportunních infekcí a jiných komplikací vyskytujících se při infekci virem HIV.

Při užívání přípravku Retrovir se nemají užívat přípravky s obsahem rifampicinu nebo stavudinu (viz bod 4.5).

Hematologické nežádoucí reakce: U pacientů užívajících zidovudin lze očekávat výskyt anemie (obvykle se nevyskytuje před 6. týdnem léčby zidovudinem, ale ojediněle se může vyskytnout dříve), neutropenie (obvykle se neprojeví před 4. týdnem terapie, ale ojediněle může i dříve) a leukopenie (obvykle se vyskytuje sekundárně spolu s neutropenií). Tyto reakce se vyskytly častěji při vyšším dávkování zidovudin (1 200 až 1 500 mg/den) a u pacientů, kteří měli již před zahájením terapie zidovudinem slabou rezervu kostní dřeně, zejména u pacientů s pokročilým onemocněním HIV (viz bod 4.8).

Je zapotřebí pravidelné pečlivé sledování hematologických parametrů. Obecně se doporučuje, aby se u pacientů s pokročilým symptomatickým onemocněním HIV prováděla vyšetření hematologických parametrů v prvních třech měsících terapie nejméně ve čtrnáctidenních intervalech a potom nejméně jednou měsíčně. V závislosti na celkovém stavu pacienta lze vyšetření hematologických parametrů provádět ve větších časových odstupech, např. v intervalu jednoho až tří měsíců.

Při poklesu hladiny hemoglobinu na hodnoty mezi 75 g/l (4,65 mmol/l) a 90 g/l (5,59 mmol/l) nebo při poklesu počtu neutrofilů na hodnoty mezi $0,75 \times 10^9/l$ a $1,0 \times 10^9/l$ je zapotřebí zvážit snížení denní dávky až do známek zotavení kostní dřeně. Alternativně může být zotavení urychlené krátkodobým (na 2 až 4 týdny) přerušением léčby přípravkem Retrovir. Zotavení kostní dřeně lze obvykle pozorovat do 2 týdnů. Po této době je možné obnovit léčbu sníženou dávkou zidovudin. U pacientů se signifikantními známkami anemie změny v dávkování nemusí vyloučit nutnost podání transfuze (viz bod 4.3).

Laktátová acidóza: Při používání zidovudin byla hlášena laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegalií a steatózou jater. Časné symptomy (symptomatická hyperlaktatemie) zahrnují benigní gastrointestinální symptomy (nauzeu, zvracení a bolest břicha), nespecifickou malátnost, ztrátu chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, respirační symptomy (rychlé a/nebo prohloubené dýchání) nebo neurologické symptomy (včetně motorické slabosti).

Laktátová acidóza má vysokou mortalitu a může být spojována s pankreatitidou, jaterním selháním nebo renálním selháním.

Obecně k vývoji laktátové acidózy dochází po málo nebo několika měsících léčby.

V případě symptomatické laktatemie a metabolické/laktátové acidózy, progredující hepatomegalie nebo rychle se zvyšujících hladin aminotransferáz má být léčba zidovudinem ukončena.

Opatrnosti je třeba při podávání zidovudin jakémukoli pacientovi (zejména obézní ženě) s hepatomegalií, hepatitidou nebo jinými známými rizikovými faktory onemocnění jater a steatózy jater (včetně některých léčivých přípravků a alkoholu). Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy C a léčení interferonem alfa a ribavirinem představují zvláštní riziko.

Pacienty se zvýšeným rizikem je nutno důkladně sledovat.

Mitochondriální dysfunkce po expozici in utero: Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudin. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV-negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími

zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktatemie, hyperlipazemie). Tyto nežádoucí účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvažena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Lipoatrofie: Léčba zidovudinem byla spojena s úbytkem podkožního tuku, což se váže k mitochondriální toxicitě. Výskyt a závažnost lipoatrofie jsou spojeny s kumulující se expozicí. Tento úbytek tuku, který je nejvýraznější v obličeji, na končetinách a na hýždích, nemusí být při přechodu na léčbu bez zidovudinu reverzibilní. U pacientů je nutno při léčbě zidovudinem a léčivými přípravky obsahujícími zidovudin (Combivir a Trizivir) pravidelně hodnotit příznaky lipoatrofie. Při podezření na vývoj lipoatrofie je léčbu nutno změnit na jiný režim.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry: V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu infekce HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Porucha funkce jater: Clearance zidovudinu u pacientů s mírnou poruchou funkce jater bez přítomnosti cirhózy (Child-Pugh skóre 5-6) je podobná jako u pacientů s normální funkcí jater, proto není v tomto případě nutná úprava dávky.

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7-15) není možno z důvodu velké variability expozice zidovudinem specificky doporučit úpravu dávkování, proto není pro tyto skupiny pacientů podávání zidovudinu doporučeno.

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinovanou antiretrovirovou terapií mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích příhod. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se, prosím, řiďte příslušným souhrnem údajů o přípravku, který k léčbě hepatitidy B nebo C používáte.

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch jaterních funkcí, a mají být proto pravidelně sledováni podle standardních požadavků. Je-li u těchto pacientů prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušeni nebo ukončení léčby (viz bod 4.2).

Syndrom imunitní reaktivity: U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu mají být okamžitě vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby a někdy mohou mít atypické projevy.

Pacienti mají být varováni před současným užíváním jiných léčivých přípravků bez porady s lékařem (viz bod 4.5).

Podávání přípravku Retrovir u starších pacientů a u pacientů s poruchami funkce ledvin nebo jater: viz bod 4.2.

Osteonekróza: Ačkoli etiologie osteonekrózy je pravděpodobně multifaktoriální (užívání kortikosteroidů, abusus alkoholu, závažná imunosuprese, vyšší body mass index), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy C: Souběžnému podávání ribavirinu a zidovudinu je třeba se vyhnout z důvodu vzrůstajícího rizika výskytu anemie (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Omezené údaje o současném podávání zidovudinu a rifampicinu svědčí o snížení AUC (plocha pod křivkou) zidovudinu o 48 % ± 34 %. To může vést k částečné nebo úplné ztrátě účinnosti zidovudinu. Souběžného podávání zidovudinu a rifampicinu je proto třeba se vyvarovat (viz bod 4.4).

Zidovudin v kombinaci se stavudinem jsou *in vitro* antagonisté. Současnému podání stavudinu se zidovudinem je třeba se vyhnout (viz bod 4.4).

Probenecid zvětšuje AUC zidovudinu o 106 % (rozmezí 100 až 170 %). Pacienti, kteří jsou léčeni oběma přípravky, musí být pečlivě sledováni pro možnost hematologické toxicity.

Při současném podávání lamivudinu bylo pozorováno nepatrné zvýšení C_{max} (28 %) zidovudinu, avšak celková expozice (AUC) se podstatně nemění. Zidovudin nemá vliv na farmakokinetiku lamivudinu.

Plazmatická hladina fenytoinu byla při současném podávání zidovudinu u některých pacientů snížena, zatímco u jednoho sledovaného pacienta byla zvýšena. Z těchto poznatků vyplývá, že u pacientů léčených těmito přípravky má být hladina fenytoinu pravidelně monitorována.

Atovachon: Nezdá se, že by zidovudin ovlivňoval farmakokinetiku atovachonu. Farmakokinetické údaje však ukázaly, že atovachon snižuje rychlost metabolismu zidovudinu na jeho glukuronidový metabolit (rovnovážný stav AUC zidovudinu byl zvýšen o 33 % a vrcholová plazmatická koncentrace glukuronidu byla snížena o 19 %). Při dávkách zidovudinu 500 nebo 600 mg/den se nezdá pravděpodobné, že by třítydenní souběžné podávání atovachonu v léčbě akutní PCP mohlo způsobit zvýšený výskyt nežádoucích účinků připisatelných vyšší plazmatické koncentraci zidovudinu. Zvláště pečlivě mají být sledováni pacienti, kteří dostávají prodlouženou léčbu atovachonem.

Kyselina valproová, flukonazol nebo methadon zvyšují při současném podávání se zidovudinem AUC zidovudinu a současně se snižuje clearance zidovudinu. Vzhledem k tomu, že k těmto nálezům není v současné době k dispozici dostatek údajů, není klinický význam výše uvedených zjištění jasný. Pokud je však při léčbě zidovudinem současně podáván flukonazol, methadon nebo kyselina valproová, je zapotřebí pečlivě sledovat, zda se u pacientů neobjevují známky toxicity zidovudinu.

Při podávání ribavirinu byla hlášena exacerbace anemie, kdy byl zidovudin součástí léčebného režimu užívaného při léčbě HIV, ačkoliv přesný mechanismus zůstává nevysvětlen. Vzhledem ke zvýšenému výskytu anemie se souběžné podání ribavirinu se zidovudinem nedoporučuje (viz bod 4.4). Zvážena má být záměna zidovudinu v kombinovaném ART režimu, pokud již byl zaveden. Toto by bylo zvláště důležité u pacientů se známou anamnézou zidovudinem vyvolané anemie.

Souběžná léčba, zvláště akutní léčba, s potenciálně nefrotoxickými nebo myelosupresivními přípravky (např. systémový pentamidin, dapson, pyrimethamin, kotrimoxazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin a doxorubicin) může rovněž zvýšit riziko výskytu nežádoucích účinků zidovudinu. Pokud je potřeba současně podat zidovudin s některým z uvedených

léčivých přípravků, je zapotřebí pečlivého sledování renálních funkcí a hematologických parametrů, a pokud je to nutné, je třeba snížit dávku jednoho nebo více přípravků.

Omezené údaje získané z klinických studií neprokázaly signifikantní zvýšení rizika výskytu nežádoucích účinků zidovudinu podaného s kotrimoxazolem, pentamidinem ve formě aerosolu, pyrimethaminem a aciklovirem v dávkách užívaných k profylaxi.

Tablety klarithromycinu snižují vstřebávání zidovudinu. Tomu se můžeme vyhnout odděleným užíváním zidovudinu a klarithromycinu, a to v odstupu alespoň dvou hodin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že při rozhodování o podání antiretrovirových přípravků k léčbě infekce virem HIV u těhotných žen a následnému omezení rizika vertikálního přenosu na novorozence, mají být zváženy údaje získané ze studií na zvířatech (viz bod 5.3), stejně jako klinické zkušenosti u těhotných žen. V současnosti bylo prokázáno, že použití zidovudinu u těhotných žen a jeho následující aplikace u novorozenců narozených těmto ženám snížily podíl případů maternálně-fetálního přenosu HIV.

Je-li to nezbytné, lze Retrovir užívat i během těhotenství. Údaje získané u těhotných žen užívajících zidovudin (více než 3 000 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru a více než 3 000 výsledků z expozice v průběhu druhého a třetího trimestru) zvýšené riziko malformativní toxicity neprokázaly.

Zidovudin byl ve studiích u zvířat spojen s reprodukční toxicitou (viz bod 5.3). Léčivá látka přípravku Retrovir může inhibovat replikaci DNA a v jedné studii u zvířat se prokázalo, že zidovudin je transplacentární kancerogen. Klinický význam těchto zjištění není znám. Výskyt placentárního transferu zidovudinu byl prokázán u člověka.

Mitochondriální dysfunkce: Bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo*, že nukleosidová a nukleotidová analoga způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů (viz bod 4.4).

Fertilita

Zidovudin neovlivňoval v negativním slova smyslu fertilitu u potkanů v dávkách až do 450 mg/kg/den. Nejsou dostatečné údaje o vlivu přípravku Retrovir na fertilitu žen. U mužů nebylo prokázáno, že by zidovudin nežádoucím způsobem ovlivňoval počet, morfolonii nebo mobilitu spermií.

Kojení

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily. Po podání jedné dávky 200 mg zidovudinu HIV pozitivním ženám se ukázalo, že průměrná koncentrace zidovudinu byla podobná v mateřském mléce a séru. Protože jak zidovudin, tak virus přecházejí do mateřského mléka, doporučuje se, aby matky užívající přípravek Retrovir nekojily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neprováděly se žádné studie zkoumající vliv přípravku Retrovir na schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje. Z farmakologie této léčivé látky nelze ani odvodit vliv na tyto činnosti. Přesto je nutné při zvažování schopnosti pacienta řídit auto nebo obsluhovat stroje vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Retrovir.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky u dospělých i u dětí jsou podobné. Nejzávažnější nežádoucí účinky zahrnují anemii (která může vyžadovat transfuzi), neutropenii a leukopenii. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji při vyšších dávkách (1 200 až 1 500 mg/den) a u pacientů s pokročilým onemocněním HIV (zejména

u pacientů se slabou rezervou kostní dřeně) a obzvláště u pacientů s počtem buněk CD4 menším než 100/mm³. Tyto příznaky si mohou vynutit redukcí dávkování nebo ukončení terapie (viz bod 4.4).

Výskyt neutropenie byl rovněž častější u pacientů vykazujících na počátku terapie přípravkem Retrovir nízký počet neutrofilů, nízké hodnoty hemoglobinu a nízké sérové hladiny vitamínu B₁₂.

U pacientů léčených zidovudinem byly hlášené následující nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny takové, u nichž lze pravděpodobně předpokládat příčinnou souvislost s léčbou přípravkem Retrovir a jsou řazeny dle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu.

Pro klasifikaci četnosti výskytu nežádoucích účinků byla použita následující kritéria:

velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1 000 až < 1/100), vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000).

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: anemie, neutropenie a leukopenie
Méně časté: pancytopenie s hypoplazií kostní dřeně, trombocytopenie
Vzácné: samostatná aplazie erytrocytů
Velmi vzácné: aplastická anemie

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: laktátová acidóza bez přítomnosti hypoxemie, anorexie

Psychiatrické poruchy

Vzácné: úzkost a deprese

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolesti hlavy
Časté: závratě
Vzácné: konvulze, snížení psychické aktivity, nespavost, parestézie, somnolence

Srdeční poruchy

Vzácné: kardiomyopatie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dyspnoe
Vzácné: kašel

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea
Časté: zvracení, bolesti břicha a průjem
Méně časté: flatulence
Vzácné: pankreatitida, pigmentace sliznice dutiny ústní, poruchy vnímání chuti a dyspepsie

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení krevních hladin jaterních enzymů a bilirubinu
Vzácné: porucha funkce jater v podobě těžké hepatomegalie se steatózou

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: exantém a pruritus
Vzácné: kopřivka, pigmentace nehtů a kůže, pocení

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: myalgie
Méně časté: myopatie

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: častější močení

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: malátnost

Méně časté: astenie, horečka a generalizované bolesti

Vzácné: bolesti na hrudi a příznaky podobné chřipce, zimnice

Dostupná data z placebem kontrolovaných a otevřených klinických studií ukázala, že výskyt nauzey a jiných často hlášených nežádoucích účinků se v průběhu prvních několika týdnů od zahájení léčby přípravkem Retrovir snižuje.

Nežádoucí účinky přípravku Retrovir při léčbě cílené na prevenci přenosu infekce virem HIV mezi matkou a plodem:

Ve studii kontrolované placebem byly klinické nežádoucí účinky a patologické hodnoty laboratorních testů podobné u skupiny, která dostávala zidovudin, i u skupiny, která dostávala placebo. Nicméně ve skupině léčené zidovudinem byla v období před porodem častěji pozorována mírná a středně závažná anemie.

V téže studii byly koncentrace hemoglobinu u kojenců vystavených účinku zidovudinu pouze nepatrně nižší než u kojenců ve skupině s placebem. Transfúze nebyla nutná, anemie se upravila do 6 týdnů po ukončení léčby zidovudinem. Ostatní nežádoucí reakce a patologické hodnoty laboratorních testů byly u obou skupin podobné. Dlouhodobé důsledky působení zidovudinu *in utero* a zidovudinu na kojence nejsou známy.

Při podávání zidovudinu byly hlášeny případy laktátové acidózy, obvykle spojené se závažnou hepatomegalií a steatózou, které v některých případech končily fatálně (viz bod 4.4).

Lipoatrofie

Léčba zidovudinem byla spojena s úbytkem podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji, na končetinách a na hýždích. Pacienty léčené přípravkem Retrovir je nutno častěji vyšetřovat a dotazovat se jich na známky lipoatrofie. Objeví-li se takovýto vývoj, je nutno léčbu přípravkem Retrovir ukončit (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

U pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirovou terapii, zejména u pacientů s pokročilým HIV onemocněním nebo u pacientů dlouhodobě léčených CART byly hlášeny případy osteonekrózy. Četnost tohoto nežádoucího účinku není známa (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Po akutním předávkování zidovudinem nebyly identifikovány žádné jiné specifické příznaky, než které jsou uvedeny mezi nežádoucími účinky.

Léčba

Dojde-li k předávkování, je nutné pacienta sledovat se zaměřením na známky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby aplikovat standardní podpůrnou léčbu.

Zdá se, že hemodialýza a peritoneální dialýza mají na vylučování zidovudinu omezený vliv, zvyšují však vylučování glukuronidového metabolitu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF01

Mechanismus účinku

Zidovudin je antivirový přípravek, který je *in vitro* vysoce účinný proti retrovirům, včetně viru lidské imunitní insuficience (HIV).

V infikovaných a neinfikovaných buňkách dochází působením buněčné tymidinkinázy k fosforylaci zidovudinu na monofosfát (MP). Následná fosforylace zidovudinu MP na difosfát (DP) a poté na trifosfát (TP) je katalyzována buněčnou tymidinkinázou a nespecifickými kinázami (v tomto pořadí). Zidovudin TP působí jako inhibitor a substrát pro virovou reverzní transkriptázu. Tvorba další provirové DNA je blokována inkorporací zidovudinu MP do řetězce a následujícím ukončením tohoto řetězce. Kompetice zidovudinu TP o HIV reverzní transkriptázu je přibližně 100krát vyšší než pro buněčnou DNA alfa polymerázu.

Klinická virologie

Vztah mezi *in vitro* citlivostí HIV vůči zidovudin a klinickou odpovědí na léčbu je nadále předmětem výzkumu. Testování *in vitro* citlivosti dosud nebylo standardizováno a výsledky se tedy mohou lišit podle metodologických faktorů. Snížená *in vitro* citlivost na zidovudin byla popsána u patogenů HIV izolovaných u pacientů, jimž byl zidovudin podáván v dlouhodobých léčebných kúrách. Dostupné informace ukazují, že v časném stadiu onemocnění HIV infekcí jsou frekvence a stupeň snížení *in vitro* citlivosti významně nižší než v pokročilém stadiu onemocnění infekcí virem HIV.

Snížení citlivosti viru HIV na zidovudin a vznik kmenů viru HIV rezistentních na léčbu zidovudinem limituje v klinické praxi možnost použití zidovudinu v monoterapii. Avšak klinické studie prokazují, že zidovudin, obzvláště v kombinaci s lamivudinem a nebo v kombinaci s didanosinem či zalcitabinem, efektivně inhibuje pokračující progresi onemocnění a snižují tak mortalitu. Přidání inhibitoru proteázy ke kombinaci zidovudinu s lamivudinem vedlo k dalšímu zpomalení progresu onemocnění a k prodloužení doby přežití pacientů oproti léčbě samotnou dvojkombinací antiretrovirůvých léčiv.

Antivirová účinnost kombinací antiretrovirových léčiv *in vitro* je studována. Klinické studie a studie *in vitro* prokázaly, že virové izoláty rezistentní vůči zidovudinu se mohou stát na zidovudin znovu citlivými, když při kombinaci zidovudinu s lamivudinem zároveň získají rezistenci vůči lamivudinu. Kromě toho bylo v klinických studiích prokázáno, že u jedinců, kterým dosud nebyla podávána antiretrovirovika, oddálí kombinované podání zidovudinu spolu s lamivudinem vznik izolátů rezistentních vůči zidovudinu.

In vitro nebyl pozorován antagonistický účinek zidovudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: abakavir, didanosin a interferon-alfa).

Rezistence k thymidinovým analogům, z nichž jedním je zidovudin, je dobře prozkoumána a vyvolána vzestupnou kumulací až 6 specifických mutací reverzní transkriptázy HIV v kodonech 41, 67, 70, 210, 215 a 219. Viry získávají fenotypovou rezistenci k thymidinovým analogům kombinací mutací na kodonech 41 a 215 nebo nabytím alespoň 4 z 6 mutací. Tyto mutace vedoucí k rezistenci k thymidinovým analogům samy o sobě nevyvolávají vysokou hladinu zkřížené rezistence k ostatním nukleosidům, což umožňuje následné užití jiných schválených inhibitorů reverzní transkriptázy.

Dva druhy mutací s mnohočetnou lékovou rezistencí, první charakterizovaná mutacemi HIV reverzní transkriptázy v kodonech 62, 75, 77, 116 a 151 a druhá zahrnující mutaci T69S a vmezeření 6 párů bazí na stejném místě, vedou k fenotypové rezistenci k zidovudinu stejně jako k ostatním schváleným inhibitorům nukleosidové reverzní transkriptázy. Kterýkoliv z těchto 2 druhů mutací závažně ovlivňuje budoucí léčebné možnosti.

Ve studii ACTG-076 provedené v USA byl zidovudin účinný v parametru snížení míry přenosu infekce z matky na plod (23% podíl vzniku infekce u plodu v placebové větvi oproti 8% podílu ve větvi pacientek léčených zidovudinem), kdy HIV pozitivní matky dostávaly zidovudin 5krát denně v dávce 100 mg (v období 14. až 34. týdne těhotenství). Novorozenci byli léčeni zidovudinem v dávkách 2 mg/kg každých 6 hodin do stáří 6 týdnů od narození. Ve studii „CDC“ s kratší dobou trvání provedené v roce 1998 v Thajsku bylo perorální podávání zidovudinu v dávce 300 mg dvakrát denně od 36. týdne těhotenství až do porodu rovněž účinné v parametru snížení míry přenosu infekce z matky na plod (19% podíl vzniku infekce virem HIV v placebové větvi versus 9% podíl vzniku infekce ve větvi pacientek léčených zidovudinem). Tyto údaje a dále data z publikované studie porovnávající různé léčebné režimy zidovudinu cílené na prevenci přenosu infekce virem HIV-1 mezi matkou a plodem ukázaly, že krátkodobé léčebné režimy s podáváním zidovudinu od 36. týdne těhotenství jsou při potlačování perinatální infekce virem HIV méně účinné než dlouhodobější léčebné režimy (zahrnující podávání zidovudinu v období 14. až 34. týdne těhotenství).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospělí

Absorpce

Zidovudin je velmi dobře resorbován ze zažívacího traktu (platí pro všechny dávky testované v klinických studiích), jeho biologická dostupnost činí 60 až 70 %. Ve studii biologické dostupnosti u 16 pacientů po perorálním podávání zidovudinu ve formě 300mg tablet dvakrát denně dosahovala průměrná maximální koncentrace ($C_{ss,max}$) v plazmě při rovnovážném stavu hodnot 8,57 (54 %) μmol (tj. 2,29 $\mu\text{g/ml}$) a minimální koncentrace ($C_{ss,min}$) dosahovala hodnot 0,08 (96 %) μmol (tj. 0,02 $\mu\text{g/ml}$).

AUC zidovudinu při rovnovážném stavu u perorálního podání 300mg tablet dosahovala v této studii hodnot 8,39 (40 %) $\text{h} \cdot \mu\text{mol}$ (tj. 2,24 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$).

Distribuce

Studie s intravenózní lékovou formou zidovudinu ukazují, že průměrný plazmatický poločas eliminace je 1,1 hodiny, průměrná celková tělesná clearance 27,1 ml/min/kg a zdánlivý distribuční objem 1,6 l/kg.

U dospělých bylo zjištěno, že poměr koncentrací zidovudinu v mozkomíšním moku a v plazmě 2 až 4 hodiny po perorálním podání je přibližně 0,5. Data ukazují, že zidovudin prochází placentou a lze jej zjistit v amniotické tekutině a v krvi plodu. Zidovudin byl rovněž zjištěn i v semeni a mléce.

Vazba na plazmatické proteiny je relativně nízká (34 až 38 %) a nepředpokládají se lékové interakce ve formě vytěsňování z vazebných míst.

Biotransformace

Zidovudin je primárně eliminován hepatální konjugací, při které vzniká inaktivní glukuronidovaný metabolit. Hlavním metabolitem v plazmě i v moči je 5'-glukuronid zidovudinu, který tvoří přibližně 50 až 80 % podané dávky vyloučené ledvinami. 3'-amino-3'-deoxythymidin (AMT) byl jako metabolit zidovudinu identifikován po intravenózní aplikaci.

Eliminace

Renální clearance zidovudinu vysoce převyšuje clearance kreatininu, což ukazuje na významnou tubulární sekreci.

Pediatrická populace

Absorpce

U dětí starších 5 až 6 měsíců se farmakokinetický profil zidovudinu podobá profilu u dospělých. Zidovudin se dobře vstřebává ze zažívacího traktu, biologická dostupnost se pohybuje mezi 60 až 74 %, s průměrem 65 % (u všech dávek testovaných v klinických studiích). Po podání dávky 120 mg/m² povrchu těla roztoku zidovudinu dosahovaly hodnoty maximálních hladin C_(ss)max 4,45 μmol (1,19 μg/ml) a po dávce 180 mg/m² povrchu těla 7,7 μmol (2,06 μg/ml). Po podání dávky 180 mg/m² povrchu těla 4krát denně dosahovaly hodnoty AUC (24hodinová AUC 40,0 μM nebo 10 7 μg/ml) podobných hodnot jako při podávání dávek 200 mg 6krát denně u dospělých (24hodinová AUC 40,7 μM nebo 10,9 μg/ml).

Distribuce

Po intravenózním podání byl průměrný plazmatický poločas vylučování 1,5 hodiny a celková tělesná clearance 30,9 ml/min/kg.

U dětí byl průměrný poměr koncentrací zidovudinu v cerebrospinálním moku oproti plazmě v rozmezí 0,52-0,85, jak bylo zjištěno po perorální terapii v časovém úseku 0,5 a 4 hodiny po podání dávky přípravku Retrovir. Při intravenózním podání činil průměrný poměr koncentrací zidovudinu v cerebrospinálním moku oproti plazmě 0,87, jak bylo změřeno v rozmezí 1-5 hodin od podání infuze trvající 1 hodinu. Pokud se podávala intravenózní infuze kontinuálně, byl poměr koncentrací zidovudinu v cerebrospinálním moku oproti plazmě 0,24.

Biotransformace

Hlavním metabolitem zidovudinu je 5'-glukuronid. Po intravenózním podání je 29 % zidovudinu vyloučeno z organismu v nezměněné formě močí a 45 % množství podané látky se vylučuje ve formě glukuronidu.

Eliminace

Renální clearance zidovudinu vysoce převyšuje clearance kreatininu, což ukazuje na významnou tubulární sekreci.

Dostupné údaje o farmakokinetice u novorozenců a kojenců ukazují, že glukuronidace zidovudinu je snížena s následným zvýšením biologické dostupnosti, snížením clearance a prodloužením poločasu u kojenců mladších 14 dní. Potom se farmakokinetika zdá být podobná farmakokinetice u dospělých.

Těhotenství

Farmakokinetika zidovudinu byla sledována u osmi žen v posledním trimestru těhotenství. V období pokročilého stupně těhotenství nebyly pozorovány známky kumulace zidovudinu. Farmakokinetika zidovudinu byla podobná jako u ostatní populace. Bylo prokázáno, že plazmatická koncentrace

zidovudinu u právě narozených dětí a matek v průběhu porodu je stejná v důsledku pasivního přestupu zidovudinu placentou.

Starší pacienti

Farmakokinetika zidovudinu u starších pacientů nebyla studována.

Porucha funkce ledvin

Ve srovnání se zdravými jedinci mají pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin o 50 % nižší hodnoty clearance zidovudinu po perorálním podání. Hemodialýza a peritoneální dialýza nemají signifikantní přínos pro eliminaci zidovudinu, zatímco eliminace glukuronidového metabolitu je zvýšená (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je k dispozici omezené množství údajů (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita

Amesův test neprokázal mutagenitu, přesto měl zidovudin v testu buněk myšího lymfomu mírně mutagenní účinek a byl pozitivní v *in vitro* testu transformace buněk. Klastogenní účinky byly pozorovány v jedné *in vitro* studii s lidskými lymfocyty a v *in vivo* studiích změn na jadérku po opakovaném podání perorálních dávek potkanům a myším. *In vivo* cytogenetická studie u potkanů neprokázala poškození chromozomů. Studie lymfocytů v periferní krvi 11 pacientů s AIDS vykazovala vyšší frekvenci zlomů chromozomů u osob, jimž byl perorálně podáván zidovudin, než u těch, jimž podáván nebyl. Pilotní studie prokázala, že zidovudin je začleněn do DNA jádra leukocytů u dospělých, včetně těhotných žen, kteří užívají zidovudin k léčbě HIV-1 infekce nebo k prevenci přenosu viru z matky na dítě. Zidovudin byl rovněž začleněn do DNA leukocytů u kojenců matek léčených zidovudinem. Studie transplacentární genotoxicity, která byla provedena na opicích, srovnávala samotný zidovudin s kombinací zidovudinu a lamivudinu v dávkách odpovídajících expozici u lidí. Studie prokázala, že plod vystavený *in utero* kombinaci nukleosidových DNA analog měl vyšší úroveň jejich včlenění do mnohočetných fetálních orgánů, a prokázala větší zkrácení telomery oproti expozici samotnému zidovudinu. Klinické dopady těchto nálezů nejsou jasné.

Kancerogenita

Ve studiích kancerogenity perorálně podáváného zidovudinu myším a potkanům byl pozorován výskyt pozdních vaginálních epiteliálních tumorů. Následné intravaginální studie kancerogenity potvrdily hypotézu, že vaginální tumory vznikly následkem dlouhodobé lokální expozice hlodavčího vaginálního epitelu vysokým koncentracím metabolicky nezměněného zidovudinu v moči. Ani u jednoho pohlaví ani u dalších druhů nebyly pozorovány jiné nádory spojené s léčivem.

Dále byly uskutečněny dvě studie zkoumající transplacentární kancerogenitu u myši. V jedné studii provedené v US National Cancer Institute byl zidovudin aplikován v maximálních snášených dávkách březím myším samicím od 12. do 18. dne gestace. U jejich potomků, kteří byli exponováni nejvyšším dávkám (420 mg/kg březí tělesné hmotnosti), byl jeden rok po narození zjištěn zvýšený výskyt tumorů plic, jater a samičího rozmnožovacího ústrojí.

Ve druhé studii byl myším podáván zidovudin v dávkách až 40 mg/kg po dobu 24 měsíců, při čemž expozice byla zahájena prenatalně v 10. dnu gestace. Nálezy související s podáváním zidovudinu byly omezeny na pozdní vaginální epiteliální tumory, jejichž pozorovaná četnost výskytu i doba jejich vzniku byly podobné jako ve standardní studii na kancerogenitu perorálního zidovudinu. Tato druhá studie tedy nepotvrdila, že by zidovudin působil jako transplacentární kancerogen.

Dospělo se k závěru, že vzestup výskytu tumorů v první studii na transplacentární kancerogenitu představuje hypotetické riziko, zatímco při použití zidovudinu došlo ke snížení rizika přenosu HIV viru z matky na dítě.

Reprodukční toxicita

Studie u březích potkanů a králíků po perorálním podání dávek zidovudinu až do 450, resp. 500 mg/kg/den během největšího období organogeneze nepřinesly důkaz teratogenity. Byl zde však

statisticky významný vzestup fetální resorpce u potkanů při dávce 150 až 450 mg/kg/den a u králíků při dávce 500 mg/kg/den.

V separátní studii, hodnocené následně, bylo zjištěno, že u potkanů dávka 3 000 mg/kg/den, což se blíží mediánu perorální letální dávky (3 683 mg/kg), způsobila maternální toxicitu a zvýšený výskyt fetálních malformací. V této studii nebyl u nižších testovaných dávek (600 mg/kg/den) pozorován žádný průkaz teratogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Kukuřičný škrob

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Magnesium-stearát

Tobolka:

víčko tobolky

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

tělo tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Potisk tobolky (černý inkoust Opacode 10A1 nebo 10A2):

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol

Roztok amoniaku 28 % (pouze v černém inkoustu Opacode 10A1)

Roztok amoniaku 30 % (pouze v černém inkoustu Opacode 10A2)

Hydroxid draselný (pouze v černém inkoustu Opacode 10A2)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

a) PVC/Al blistr a příbalová informace umístěny v krabičce

b) PVC/Al blistr umístěn v krabičce, příbalová informace přilepená na krabičce

Velikost balení: 40 tvrdých tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/151/88-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 8. 1988
Datum posledního prodloužení registrace: 21. 8. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 6. 2022