

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retrovir, 250 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 250 mg zydowudyny (*Zidovudinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki żelatynowe, nieprzezroczyste, z wieczkiem barwy niebieskiej i korpusem barwy białej, z czarnym nadrukiem GSJV2 na korpusie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Retrovir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi wskazany jest u dorosłych i u dzieci w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV).

Produkt leczniczy Retrovir wskazany jest u kobiet ciężarnych (po 14 tygodniach ciąży), u których wykryto wirus HIV, oraz u noworodków urodzonych przez te kobiety, ponieważ wykazano, że lek ten zmniejsza częstość przenoszenia zakażenia HIV z matki na płód (patrz punkt 4.6).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Retrovir powinno być rozpoczynane przez lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 30 kg

Zalecana dawka doustna zydowudyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi wynosi 250 mg lub 300 mg dwa razy na dobę.

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 30 kg

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 30 kg zaleca się stosowanie kapsułek 100 mg w odpowiednich dawkach (patrz ChPL produktu Retrovir, 100 mg, kapsułki twarde).

Alternatywnie u dzieci o masie ciała od 28 kg do 30 kg można stosować:

Masa ciała [kg]	Rano	Wieczorem	Dawka [mg na dobę]
28-30	1 kapsułka 250 mg	1 kapsułka 250 mg	500

U pacjentów mających trudności z połykaniem kapsułek zalecane jest stosowanie zydowudyny w postaci roztworu doustnego w odpowiednich dawkach (patrz ChPL produktu Retrovir, 50 mg/5 ml, roztwór doustny).

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 4 kg

Nie są dostępne dane wystarczające do zalecania specjalnego dawkowania u dzieci o masie ciała mniejszej niż 4 kg (patrz poniżej – przeniesienie zakażenia HIV z kobiety ciężarnej na płód oraz punkt 5.2).

Dawkowanie w zapobieganiu przeniesieniu zakażenia HIV z kobiety ciężarnej na płód i noworodka

Kobietom ciężarnym po 14. tygodniu ciąży należy podawać doustnie 500 mg na dobę (tzn. 100 mg pięć razy na dobę) do czasu rozpoczęcia porodu. W czasie porodu zydowudynę należy podawać początkowo w jednogodzinnej infuzji dożylniej w dawce 2 mg/kg mc., a następnie w ciągłej infuzji dożylniej w dawce 1 mg/kg mc./godzinę do chwili zaciśnięcia pępowiny.

Podawanie leku noworodkowi w dawce doustnej wynoszącej 0,2 ml/ kg mc. (2 mg/kg mc.) co 6 godzin należy rozpocząć przed upływem 12 godzin od porodu i kontynuować do ukończenia przez noworodka 6 tygodni życia.

W celu zapewnienia dokładności dawkowania u noworodków, należy stosować strzykawki o odpowiedniej wielkości, z podziałką dziesiątą (0,1 ml).

Tabela 1: Przykłady zalecanego dawkowania u noworodków w zapobieganiu przeniesieniu zakażenia HIV z kobiety ciężarnej na płód i noworodka

Masa ciała noworodka w kilogramach (kg)	Całkowita objętość dawki w mililitrach (ml), przy zastosowaniu zalecanej dawki doustnej 2 mg/kg mc.	Liczba dawek na dobę	Dawka zydowudyny w miligramach (mg), przy zastosowaniu zalecanej dawki doustnej 2 mg/kg mc.
2,0 kg	0,4 ml	4 razy na dobę	4 mg
5,0 kg	1,0 ml	4 razy na dobę	10 mg

Jeśli doustne podawanie leku noworodkowi nie jest możliwe, zydowudynę należy podawać dożylnie co 6 godzin w dawce 1,5 mg/kg mc. w półgodzinnej infuzji dożylniej.

Jeśli jest planowane wykonanie cięcia cesarskiego, należy na 4 godziny przed operacją rozpocząć infuzję dożylną zydowudyny. Jeśli rozpoczęcie zabiegu zostanie przełożone na później, należy zakończyć infuzję i wznowić podawanie doustne.

Zmiany dawkowania u pacjentów z hematologicznymi objawami niepożądanymi

Jeśli stężenie hemoglobiny zmniejszy się w stopniu istotnym klinicznie – do 7,5-9,0 g/100 ml (4,65-5,59 mmol/l) lub liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się do wartości $0,75-1,0 \times 10^9/l$, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie produktu Retrovir (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie badano właściwości farmakokinetycznych zydowudyny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i brak danych na ten temat. Jednakże, ponieważ w tej grupie wiekowej konieczna jest szczególna ostrożność z powodu zmian związanych z wiekiem, takich jak: pogorszenie czynności nerek i zmiany parametrów hematologicznych, zaleca się przeprowadzanie odpowiednich badań kontrolnych przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania produktu Retrovir.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zalecana dawka u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny ≤ 10 ml/min i u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej wynosi 100 mg, podawane co 6 do 8 godzin (300 do 400 mg w ciągu doby). Parametry hemodynamiczne i odpowiedź kliniczna mogą wpływać na konieczność dalszej modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania zydowudyny u pacjentów z marskością wątroby wskazują na możliwość kumulacji leku w organizmie ze względu na zmniejszenie sprzęgania z kwasem glukuronowym. Może być konieczna zmiana dawkowania, ale z powodu niepełnych danych, podanie ścisłych zaleceń w tym zakresie nie jest obecnie możliwe. Jeśli monitorowanie stężenia zydowudyny w osoczu jest niemożliwe, to należy zwrócić szczególną uwagę na objawy złej tolerancji leku (takie jak niedokrwistość, leukopenia, neutropenia) i zmniejszyć odpowiednio dawkę, i (lub) – jeśli uzna się to za wskazane – wydłużyć przerwy pomiędzy poszczególnymi dawkami leku.

Sposób podawania

W celu zapewnienia podania całej dawki, kapsułki należy połykać w całości, bez ich otwierania. Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć kapsułki, można ją otworzyć, a proszek dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu i podać natychmiast po przygotowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Retrovir w postaci doustnej nie należy podawać pacjentom z bardzo małą liczbą granulocytów obojętnochłonnych (poniżej $0,75 \times 10^9/l$) lub z bardzo małym stężeniem hemoglobiny (poniżej 7,5 g/100 ml lub 4,65 mmol/l) (patrz punkt 4.4).

Retrovir jest przeciwwskazany u noworodków z hiperbilirubinemią, u których konieczne jest inne leczenie niż fototerapia, lub ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz, przekraczającą 5-krotnie górną granicę normy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Retrovir nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV ani AIDS. Pacjenci przyjmujący Retrovir lub stosujący inną terapię przeciwretrowirusową pozostają narażeni na wystąpienie zakażeń oportunistycznych lub innych powikłań związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Należy unikać jednoczesnego podawania ryfampicyny lub stawudyny z zydowudyną (patrz punkt 4.5).

Hematologiczne objawy niepożądane: można spodziewać się, że u przyjmujących Retrovir pacjentów z obrazem klinicznym zaawansowanego zakażenia HIV, wystąpi niedokrwistość (zwykle po 6 tygodniach leczenia, lecz niekiedy wcześniej), neutropenia (zwykle po co najmniej 4 tygodniach, lecz niekiedy wcześniej) oraz leukopenia (zwykle wtórna do neutropenii). Zdarza się to częściej podczas stosowania większych dawek (1200 do 1500 mg na dobę) i u pacjentów z małą rezerwą szpikową przed leczeniem, szczególnie z zaawansowanym zakażeniem HIV (patrz punkt 4.8).

Podczas kuracji należy starannie monitorować parametry hematologiczne. U pacjentów z obrazem klinicznym zaawansowanego zakażenia HIV zaleca się wykonywanie badań krwi przynajmniej co 2 tygodnie podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, a później co najmniej raz w miesiącu. Badania krwi można wykonywać rzadziej, np. co 1-3 miesiące, w zależności od ogólnego stanu pacjenta.

Jeżeli stężenie hemoglobiny zmniejszy się do wartości pomiędzy 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) i 9 g/dl (5,59 mmol/l) lub liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się do wartości pomiędzy $0,75$ a $1,0 \times 10^9/l$, dawkę dobową można zmniejszyć do czasu uzyskania dowodów odnowy szpiku kostnego. Ewentualnie odnowę można zwiększyć przez krótkie (2-4 tygodniowe) przerwy w leczeniu zydowudyną. Odnowę szpiku zwykle obserwuje się w ciągu 2 tygodni; po tym czasie można ponownie zastosować zydowudynę w zmniejszonych dawkach. Jeśli wystąpi niedokrwistość znacznego stopnia, zmiana dawkowania może okazać się niewystarczająca do wyeliminowania konieczności przetoczenia krwi (patrz punkt 4.3).

<i>Kwasica mleczanowa. Kwasicę mleczanową, zwykle związaną z hepatomegalią i stłuszczeniem</i>
--

wątroby, notowano w czasie stosowania analogów nukleozydów. Wczesne objawy (objawowy nadmiar mleczanów) obejmują łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha), niespecyficzne osłabienie, utratę apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego [szybki i (lub) głęboki oddech] lub objawy neurologiczne (w tym spowolnienie motoryczne).

Śmiertelność w kwasicy mleczanowej jest duża i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek.

Kwasica mleczanowa zazwyczaj występowała po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Leczenie analogami nukleozydów należy przerwać w przypadku wystąpienia objawów nadmiaru mleczanów i metabolicznej lub mleczanowej kwasicy, postępującej hepatomegalii lub szybkiego wzrostu aktywności aminotransferaz.

Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów jakimkolwiek pacjentowi (szczególnie otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innym znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (w tym niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni interferonem alfa i rybawiryną mogą stanowić grupę specjalnego ryzyka.

Pacjentów z grup zwiększonego ryzyka należy szczególnie uważnie obserwować.

Zaburzenia mitochondrialne. W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie stężenia lipazy). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (wzmoczone napięcie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie mają wpływu na obecne zalecenia dotyczące stosowania terapii przeciwtretowirusowej u ciężarnych kobiet w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Lipoatrofia. Leczenie zydowudyną jest związane z utratą podskórnej tkanki tłuszczowej. Częstość występowania i stopień ciężkości lipoatrofii są związane ze skumulowaną ekspozycją. Utrata tkanki tłuszczowej, w szczególności w obrębie twarzy, kończyn i pośladków, może być tylko częściowo odwracalna, a poprawa może nastąpić kilka miesięcy po zmianie na leczenie nie zawierające zydowudyny. Pacjentów należy regularnie badać w celu wykrycia objawów lipoatrofii w trakcie leczenia zydowudyną i produktami zawierającymi zydowudynę (Combivir i Trizivir). W razie podejrzenia rozwoju lipoatrofii, należy w miarę możliwości zastosować leczenie alternatywne.

Stężenia lipidów i glukozy we krwi. Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą ulec zwiększeniu stężenia lipidów i glukozy we krwi. Może być to związane z opanowywaniem choroby i ze zmianą stylu życia. Należy właściwie monitorować stężenia lipidów i glukozy we krwi. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Choroby wątroby. Klirens zydowudyny u pacjentów z lekką niewydolnością wątroby bez marskości (punktacja Child-Pough 5-6) jest podobny do obserwowanego u zdrowych osób, dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawkowania zydowudyny. U pacjentów z umiarkowaną i ciężką chorobą wątroby (punktacja Child-Pough 7-15) nie można określić specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania ze względu na dużą zmienność w obserwowanym narażeniu na zydowudynę. Dlatego też

stosowanie zydowudyny w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem objawów niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego produktu.

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia. Patrz punkt 4.2.

Zespół reaktywacji immunologicznej. U pacjentów z ciężkimi niedoborami immunologicznymi, zakażonych HIV, w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub przetrwałe patogeny oportunistyczne. W wyniku tej reakcji może dojść do nasilenia objawów lub wystąpienia ciężkich objawów klinicznych. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Każdy objaw stanu zapalnego należy ocenić i w razie konieczności zastosować odpowiednie leczenie.

Zgłaszano też występowanie chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wielomięśniowe oraz zespół Guillain-Barré) w sytuacji poprawy statusu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej). Jednakże okres do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i choroby te, często o atypowej prezentacji, mogą pojawić się wiele miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Pacjenta należy ostrzec przed równoczesnym stosowaniem innych leków bez konsultacji z lekarzem (patrz punkt 4.5).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby – patrz punkt 4.2).

Martwica kości. Chociaż uważa się, że etiologia jest wieloczynnikowa (w tym stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony wskaźnik masy ciała), martwicę kości notowano szczególnie u pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV i (lub) długotrwale poddawanych złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Pacjentowi należy zalecić, aby zgłosił się do lekarza, jeśli wystąpią u niego bóle kończyn i sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C. Podczas stosowania zydowudyny jako części schematu leczenia HIV notowano przypadki zaostrzenia niedokrwistości, związanego z podawaniem rybawiryny, jednak dokładny mechanizm tego zjawiska pozostaje niewyjaśniony. Dlatego też skojarzone stosowanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane, a ponadto należy rozważyć zastąpienie innym lekiem zydowudyny podawanej w schemacie leczenia przeciwretrowirusowego, jeśli został on wcześniej ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których wcześniej stosowana zydowudyna wywoływała niedokrwistość.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ograniczone dane wskazują, że jednoczesne podawanie zydowudyny i ryfampicyny zmniejsza

AUC (pole pod krzywą zależności stężenia od czasu) zydowudyny o $48\% \pm 34\%$. Może to spowodować częściową lub całkowitą utratę skuteczności działania zydowudyny. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny i zydowudyny (patrz punkt 4.4).

Zydowudyna i stawudyna są antagonistami *in vitro*. Dlatego też należy unikać stosowania stawudyny w skojarzeniu z zydowudyną (patrz punkt 4.4).

Probenecyd zwiększa AUC zydowudyny o 106% (przedział 100-170%). Należy ściśle obserwować, czy u pacjenta otrzymującego jednocześnie obydwa te leki, nie rozwijają się zaburzenia hematologiczne.

Nieznaczne zwiększenie C_{max} zydowudyny (o 28%) obserwowano podczas jednoczesnego podawania z lamiwudyną, chociaż całkowite narażenie (AUC) nie było znacząco zmienione. Zydowudyna nie wykazuje wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny.

U pacjentów otrzymujących zydowudynę opisano kilka przypadków zmniejszenia we krwi stężenia podawanej jednocześnie fenytoiny oraz 1 przypadek zwiększenia tego stężenia. Z tych obserwacji wynika, że u pacjentów otrzymujących jednocześnie obydwa leki należy starannie monitorować stężenie fenytoiny we krwi.

Atowakwon. Wydaje się, iż zydowudyna nie wpływa na farmakokinetykę atowakwonu. Jednakże dane farmakokinetyczne wskazują, że atowakwon zmniejsza stopień metabolizmu zydowudyny do jej glukuronidowego metabolitu (stała wartość AUC zydowudyny zwiększyła się o 33%, a najwyższe stężenie metabolitu glukuronidowego w surowicy zmniejszyło o 19%). Wydaje się mało prawdopodobne, aby 3-tygodniowe podawanie atowakwonu w przebiegu leczenia ostrego PCP podczas podawania zydowudyny w dawce 500 lub 600 mg/dobę, mogło prowadzić do zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych związanych z wyższym stężeniem zydowudyny w surowicy. Jeśli pacjent jest przez dłuższy czas leczony atowakwonem, należy go szczególnie uważnie obserwować.

Wykazano, że jednoczesne z zydowudyną podawanie kwasu walproinowego, flukonazolu lub metadonu powoduje zwiększenie AUC zydowudyny z jednoczesnym zmniejszeniem jej klirensu. Ze względu na ograniczone dane, znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane, ale jeżeli zydowudyna jest stosowana równocześnie z kwasem walproinowym, flukonazolem lub metadonem, pacjenta należy ściśle kontrolować ze względu na potencjalną toksyczność zydowudyny.

Równoczesne stosowanie leków o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym lub mielosupresyjnym (np. pentamidyny podawanej ogólnie, dapsonu, pirymetaminy, ko-trymoksazolu, amfoterycyny, flucytozyny, gancyklowiru, interferonu, winkrystyny, winblastyny i doksorubicyny), może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych zydowudyny. W przypadku konieczności jednoczesnego podawania zydowudyny i któregośkolwiek z tych leków należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek i parametry hematologiczne, a w razie konieczności zmniejszyć dawkę jednego lub więcej leków.

Niepełne dane z badań klinicznych nie wskazują na istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych na zydowudynę z ko-trymoksazolem, pentamidyną w postaci aerozolu, pirymetaminą i acyklowirem w dawkach stosowanych w zapobieganiu zakażeniom.

Inne leki mogą zmieniać metabolizm zydowudyny wskutek kompetycyjnego hamowania sprzęgania jej z kwasem glukuronowym lub bezpośredniego hamowania metabolizmu zachodzącego w mikrosomach wątroby. Są to na przykład (ale nie wyłącznie): kwas acetylosalicylowy, kodeina, morfina, indometacyna, ketoprofen, naproksen, oksazepam, lorazepam, cymetydyna, klofibrat, dapson i izoprynozyna. Przed użyciem tych leków w skojarzeniu z produktem Retrovir należy pamiętać o możliwości wystąpienia interakcji, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia.

Klarytromycyna podawana doustnie zmniejsza wchłanianie zydowudyny. Podczas skojarzonego stosowania obu leków należy zachować przerwę przynajmniej dwóch godzin między ich podaniem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) opisano ponad 13 000 przypadków kobiet w ciąży i w okresie poporodowym. Dostępne dane dotyczące ludzi zebrane w APR nie wykazują zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych po zastosowaniu zydowudyny w porównaniu z częstością w populacji ogólnej (patrz punkt 5.1).

Bezpieczeństwo stosowania zydowudyny w ciąży u ludzi nie zostało ustalone za pomocą właściwie skonstruowanych i dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących występowania wad wrodzonych. Z tego względu stosowanie zydowudyny u kobiet w ciąży należy rozważać wyłącznie wtedy, gdy oczekiwane korzyści przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Wykazano, że stosowanie produktu Retrovir u kobiet ciężarnych po 14 tygodniu ciąży, zakażonych wirusem HIV, oraz u noworodków urodzonych przez te kobiety znacząco zmniejsza częstość przeniesienia zakażenia HIV z matki na płód.

W badaniu podstawowym kontrolowanym placebo wykazano, że Retrovir zmniejsza częstość przenoszenia zakażenia HIV z matki na płód o ok. 70%. W badaniu tym u kobiet ciężarnych liczba komórek CD4 wynosiła od 200 do 1818/mm³ (mediana w grupie leczonej 560/mm³) i rozpoczęto leczenie między 14. a 34. tygodniem ciąży bez wskazań do leczenia produktem Retrovir; ich nowo narodzone dzieci otrzymywały produkt Retrovir do 6. tygodnia życia.

Decyzję, żeby zmniejszyć ryzyko przeniesienia wirusa HIV z matki na dziecko, należy podjąć po rozważeniu potencjalnych korzyści i zagrożeń wynikających z takiego leczenia. Kobieta ciężarną, która rozważa możliwość zastosowania produktu Retrovir w czasie ciąży w celu zapobiegania przeniesieniu wirusa HIV na swoje dziecko, należy poinformować, że w niektórych przypadkach może nastąpić przeniesienie wirusa, mimo prowadzonego leczenia.

Nie jest znana skuteczność zydowudyny w zapobieganiu przeniesieniu wirusa z matki na dziecko u kobiet zakażonych HIV uprzednio leczonych długotrwale zydowudyną lub innymi lekami przeciwretrowirusowymi lub u kobiet ze zmniejszoną wrażliwością na zydowudynę.

Nie są znane długotrwałe skutki narażenia organizmu na działanie zydowudyny *in utero* oraz w okresie niemowlęcym.

Na podstawie wyników badań karcinogenności i mutagenności u zwierząt nie można wykluczyć takich działań u ludzi (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo jakie mają znaczenie te wyniki zarówno dla zakażonych, jak i niezakażonych noworodków poddanych działaniu produktu Retrovir. Jednak kobiety w ciąży kwalifikowane do leczenia produktem Retrovir, należy informować o tego typu zagrożeniach.

Badania ze stosowaniem doustnym zydowudyny u ciężarnych samic szczurów i królików w dawce odpowiednio do 450 i do 500 mg/kg mc./dobę w głównej fazie organogenezy nie wykazały działań teratogennych. Niemniej jednak stwierdzono statystycznie znamienne większą częstość występowania resorpcji płodów podczas podawania zydowudyny szczurom w dawkach od 150 do 450 mg/kg mc./dobę i królikom w dawkach 500 mg/kg mc./dobę.

Oddzielne badanie wykazało, że podanie zydowudyny szczurom w dawce 3000 mg/kg mc./dobę, zbliżonej do doustnej średniej dawki śmiertelnej (3683 mg/kg mc./dobę), powodowało znacząco toksyczność u ciężarnych samic i wywoływało zwiększoną częstość powstawania wad u płodów. Nie stwierdzono w tym badaniu działania teratogennego po stosowaniu mniejszych dawek (600 mg/kg mc./dobę lub mniej).

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

W rzadkich i wyjątkowych sytuacjach, gdy nie jest dostępny preparat zastępujący mleko matki, a pacjentka rozważa karmienie piersią w czasie stosowania terapii przeciwretrowirusowej, należy postępować zgodnie z lokalnymi oficjalnymi wytycznymi dotyczącymi karmienia piersią.

Po podaniu pojedynczej dawki 200 mg zydowudyny kobietom zakażonym wirusem HIV średnie stężenia zydowudyny w surowicy i w mleku były podobne. W innych badaniach przeprowadzonych po doustnym podaniu 300 mg zydowudyny dwa razy na dobę (zarówno tylko produktu Retrovir, jak i produktów Combivir i Trizivir) stosunek stężenia zydowudyny w mleku matki do stężenia w osoczu matki wynosił od 0,4 do 3,2. Średnie stężenie zydowudyny w osoczu niemowląt wynosiło 24 ng/ml w dniu porodu i było poniżej limitu w ujęciu ilościowym testu (30 ng/ml) w badaniach w 2., 6., 14. i 24. tygodniu po urodzeniu. Wewnątrzkomórkowe stężenie trifosforanu zydowudyny (czynny metabolit zydowudyny) u niemowląt karmionych piersią nie zostało zmierzone i w związku z tym nie jest znane kliniczne znaczenie zmierzonego stężenia związku macierzystego w osoczu.

Płodność

Zydowudyna podawana w dawkach doustnych do 450 mg/kg mc./dobę nie wpływała na płodność szczurów. Brak danych dotyczących wpływu produktu Retrovir na płodność u kobiet. Nie wykazano wpływu produktu Retrovir na liczbę, morfologię ani na ruchliwość plemników u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ produktu Retrovir na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie farmakologii substancji czynnej nie da się przewidzieć ujemnego wpływu leku. Jednakże oceniając zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez pacjenta, należy uwzględnić jego ogólny stan kliniczny oraz działania niepożądane produktu Retrovir.

4.8 Działania niepożądane

Profil zdarzeń niepożądanych jest podobny u dorosłych i u dzieci. Do najcięższych objawów niepożądanych wywoływanych przez zydowudynę należą: niedokrwistość (podczas leczenia której może być konieczne toczenie krwi), neutropenia i leukopenia. Częściej notuje się je u pacjentów leczonych większymi dawkami (1200-1500 mg/dobę) oraz u chorych w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (szczególnie wtedy, gdy przed rozpoczęciem leczenia notowano zmniejszoną rezerwę szpikową), a zwłaszcza jeśli liczba komórek CD4 jest mniejsza niż 100/mm³. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawek zydowudyny lub odstawienie leku (patrz punkt 4.4).

Zwiększoną częstość neutropenii notowano również wtedy, gdy liczba komórek obojętnochłonnych, stężenia hemoglobiny i witaminy B₁₂ były niskie przed rozpoczęciem leczenia produktem Retrovir.

Następujące objawy niepożądane stwierdzono u pacjentów leczonych produktem Retrovir.

Zdarzenia niepożądane rozpatrywane jako mające związek z prowadzonym leczeniem są wymienione poniżej, uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość (czasami powodująca konieczność przetoczenia krwi), neutropenia i leukopenia

Niezbyt często: trombocytopenia i pancytopenia z hipoplazją szpiku kostnego

Rzadko: wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego

Bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: nadmierne stężenie kwasu mlekowego
Rzadko: kwasica mleczanowa bez hipoksemii, jadłowstręt
Leczenie zydowudyną jest związane z utratą podskórnej tkanki tłuszczowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: lęk i depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Często: zawroty głowy

Rzadko: bezsenność, parestezje, senność, otępienie, drgawki

Zaburzenia serca

Rzadko: kardiomiopatia

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Rzadko: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: wymioty, ból brzucha i biegunka

Niezbyt często: wzdęcia

Rzadko: zapalenie trzustki, przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenie smaku i dyspepsja

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny we krwi

Rzadko: choroby wątroby, takie jak ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka i świąd

Rzadko: przebarwienia skóry i paznokci, pokrzywka i potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśni

Niezbyt często: miopatia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: częste oddawanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: złe samopoczucie

Niezbyt często: gorączka, uogólnione bóle i astenia

Rzadko: dreszcze, bóle w klatce piersiowej i objawy grypopodobne

Dostępne dane z badań kontrolowanych placebo i z badań otwartych wskazują, że częstość występowania nudności i innych często notowanych klinicznych działań niepożądanych stale zmniejsza się w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia produktem Retrovir.

Objawy niepożądane podczas stosowania produktu Retrovir w zapobieganiu przenoszenia wirusa z kobiety ciężarnej na płód

W badaniu kontrolowanym placebo, kliniczne działania niepożądane i nieprawidłowe wyniki

laboratoryjne były podobne w grupie otrzymującej Retrovir i w grupie placebo. Jednakże u kobiet ciężarnych przed porodem, w grupie leczonej zydowudyną, często obserwowano tendencję do występowania lekkiej lub średnio nasilonej niedokrwistości.

W tym samym badaniu stężenie hemoglobiny u noworodków otrzymujących zgodnie ze wskazaniem produkt Retrovir było nieznacznie niższe niż u noworodków z grupy placebo. Nie zachodziła jednak konieczność przetaczania krwi. Niedokrwistość ustępowała w ciągu 6 tygodni od zakończenia podawania leku. Inne kliniczne objawy niepożądane oraz zmiany w parametrach laboratoryjnych były podobne jak w grupie placebo. Nieznane są odległe skutki narażenia organizmu na działanie produktu Retrovir *in utero* oraz w okresie niemowlęcym.

U pacjentów leczonych analogami nukleozydów obserwowano przypadki kwasicy mleczanowej, czasami zakończone zgonem, zazwyczaj związane z ciężkim powiększeniem i stłuszczeniem wątroby (patrz punkt 4.4).

Leczenie zydowudyną jest związane z utratą podskórnej tkanki tłuszczowej, w szczególności w obrębie twarzy, kończyn i pośladków. Pacjentów przyjmujących Retrovir należy często badać i przeprowadzać wywiad w celu wykrycia objawów lipoatrofii. W razie stwierdzenia rozwoju lipoatrofii, nie należy kontynuować leczenia produktem Retrovir (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą zwiększać się stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z ciężkimi niedoborami immunologicznymi, zakażonych HIV, w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub przetrwałe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano także przypadki zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wielomięśniowe oraz zespół Guillain-Barré), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Notowano występowanie martwicy kości, szczególnie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym stadium zakażenia HIV lub długotrwale poddawanych złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART). Częstość występowania martwicy kości nie jest znana (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Nie stwierdzono specyficznych objawów niepożądanych po ostrym przedawkowaniu zydowudyny, z wyjątkiem wymienionych w działaniach niepożądanych.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy starannie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy zatrucia (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Hemodializa i dializa otrzewnowa mają niewielki wpływ na eliminację zydowudyny, natomiast

zwiększają usuwanie jej metabolitu glukuronidowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, ATC: J05A F01.

Zydowudyna jest lekiem przeciwwirusowym, silnie działającym *in vitro* przeciwko retrowirusom, w tym przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności HIV.

Zarówno w komórkach zakażonych, jak i niezakażonych, zydowudyna ulega fosforylacji przez komórkową kinazę tymidynową do pochodnej monofosforanowej (MP). Kolejne etapy fosforylacji monofosforanu zydowudyny – do difosforanu (DP), a później do trifosforanu (TP), są katalizowane odpowiednio przez komórkową kinazę tymidylanową i kinazy nieswoiste. Trifosforan zydowudyny działa jednocześnie jako inhibitor i substrat odwrotnej transkryptazy wirusa. Dalsze tworzenie prowirusowego DNA zostaje zablokowane przez wbudowanie trifosforanu zydowudyny do łańcucha DNA, w następstwie czego dochodzi do zakończenia replikacji łańcucha. Konkurencyjne powinowactwo trifosforanu zydowudyny do odwrotnej transkryptazy HIV jest około 100-krotnie większe od powinowactwa do komórkowej polimerazy alfa-DNA.

Wirusologia

Trwają badania nad związkiem wrażliwości HIV na zydowudynę *in vitro*, a kliniczną reakcją pacjentów na leczenie. Badania wrażliwości *in vitro* nie były standaryzowane, można więc spodziewać się różnych wyników, w zależności od czynników metodologicznych. Opisywano szczepy HIV wyizolowane od pacjentów długotrwale leczonych produktem Retrovir, wykazujące *in vitro* zmniejszoną wrażliwość na zydowudynę. Dostępne dane wskazują, że częstość występowania takich szczepów oraz stopień zmniejszenia ich wrażliwości są znacznie mniejsze u pacjentów w początkowym stadium zakażenia HIV, niż u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.

Zmniejszona wrażliwość na zydowudynę i pojawianie się szczepów opornych ogranicza kliniczną przydatność stosowania zydowudyny w monoterapii. Wyniki końcowe badań klinicznych wskazują, że zydowudyna, szczególnie w skojarzeniu z lamiwudyną, a także z dydanozyną lub zalcytabiną powoduje znaczne zmniejszenie ryzyka progresji choroby i zmniejszenie śmiertelności. Jak wykazano, dodanie inhibitora proteazy do połączenia zydowudyny z lamiwudyną powoduje dodatkową korzyść w opóźnianiu postępu choroby i wydłuża przeżycie w porównaniu do leczenia dwoma lekami.

Badania *in vitro* wykazują, że wyizolowane wirusy HIV oporne na zydowudynę mogą stać się ponownie wrażliwe na zydowudynę, kiedy równocześnie nabędą oporność na lamiwudynę. Ponadto w badaniach *in vivo* stwierdza się, że połączenie lamiwudyny z zydowudyną opóźnia powstanie opornych na zydowudynę szczepów wirusa HIV u osób dotychczas nieleczonych przeciwko retrowirusom.

W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między zydowudyną a innymi substancjami przeciwtretowirusowymi (objęte badaniami: abakawir, dydanozyna, lamiwudyna i interferon-alfa).

Oporność w stosunku do analogów tymidyny (jednym z nich jest zydowudyna) została dobrze określona i jest spowodowana stopniową akumulacją do sześciu specyficznych mutacji kodonów 41, 67, 70, 210, 215 i 219 enzymu odwrotnej transkryptazy. Wirusy nabywają fenotypową oporność w stosunku do analogów tymidynowych poprzez połączenie mutacji w kodonach 41 i 215 lub przez nagromadzenie co najmniej czterech z sześciu mutacji. Pojedyncze mutacje analogów tymidyny nie powodują dużego stopnia oporności krzyżowej w stosunku do jakiegokolwiek innego nukleozydu, co umożliwia następnie zastosowanie jakiegokolwiek innego inhibitora odwrotnej transkryptazy.

Dwa rodzaje oporności wielolekowej, pierwszy charakteryzujący się mutacjami w kodonach 62, 75, 77, 116 i 151 odwrotnej transkryptazy wirusa HIV i drugi, obejmujący mutację T69S w połączeniu z włączeniem fragmentu 6 par zasad w tej samej pozycji, powodują fenotypową oporność w stosunku do AZT, jak również w stosunku do innych zarejestrowanych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Każda z tych dwu wielonukleozydowych mutacji poważnie ogranicza przyszłe opcje terapeutyczne.

Jak wykazano w badaniu ACTG076, Retrovir jest skuteczny w zmniejszaniu częstości przenoszenia wirusa HIV-1 z matki na dziecko (23% w grupie placebo versus 8% w grupie leczonych zydowudyną), gdy Retrovir podawano (w dawce 100 mg pięć razy na dobę) kobietom ciężarnym (od 14. do 34. tyg. ciąży) z wirusem HIV i ich nowo narodzonym dzieciom (w dawce 2 mg/kg mc. co 6 godz.) do 6. tygodnia życia. W krótszym badaniu 1998 Tajlandia CDC podawano Retrovir tylko doustnie (300 mg dwa razy na dobę), od 36. tygodnia ciąży do czasu porodu; także zmniejszyła się częstość przenoszenia wirusa HIV z matki na dziecko (19% w grupie placebo versus 9% w grupie leczonych zydowudyną). Te wyniki badań, a także wyniki publikowanych badań porównujących stosowanie zydowudyny w zapobieganiu przenoszenia wirusa HIV z matki na dziecko wykazały, że krótkie leczenie matek (od 36. tygodnia ciąży) jest mniej skuteczne w zmniejszaniu przenoszenia wirusa w okresie okołoporodowym niż dłuższe leczenie matek (od 14. do 34. tygodnia ciąży).

W rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) zebrano dane ponad 13 000 przypadków ekspozycji na zydowudynę podczas ciąży, zakończonych żywymi urodzeniami. Dane te obejmują ponad 4 100 ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży, ponad 9 300 ekspozycji w drugim lub trzecim trymestrze ciąży i uwzględniają wystąpienie odpowiednio 133 i 264 wad rozwojowych. Częstość występowania (95% CI) wad w pierwszym trymestrze wyniosła 3,2% (2,7%, 3,8%), a w drugim lub trzecim trymestrze, 2,8% (2,5%, 3,2%). Wartości te nie są znamienne większe niż te odnotowane w dwóch opartych na danych populacyjnych systemach nadzoru (odpowiednio 2,72 na 100 żywych urodzeń i 4,17 na 100 żywych urodzeń). Dane z APR nie wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wad wrodzonych po zastosowaniu zydowudyny w porównaniu z częstością w populacji ogólnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Wchłanianie

Zydowudyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Biodostępność zydowudyny wynosiła 60-70% dla wszystkich badanych dawek. W badaniach biorównoważności wykazano, że po podawaniu 16 pacjentom 300 mg zydowudyny w postaci tabletek (2 razy na dobę) średnie maksymalne stężenie zydowudyny w osoczu w stanie stacjonarnym (C_{SSmax}) wynosiło 8,57 μ M (54%) (lub 2,29 μ g/ml), natomiast stężenie minimalne (C_{SSmin}) wynosiło 0,08 μ M (96%) (lub 0,02 μ g/ml). Średnie AUC_{ss} dla zydowudyny między kolejnymi dawkami podawanymi co 12 godzin wynosi 8,39 h· μ M (lub 2,24 h· μ g/ml).

Dystrybucja

W badaniach nad produktem Retrovir podawanym dożylnie średni okres półtrwania w osoczu w fazie końcowej, średni całkowity klirens ustrojowy oraz objętość dystrybucji wynosiły odpowiednio 1,1 godziny, 27,1 ml/min/kg oraz 1,6 l/kg.

U dorosłych stosunek stężenia zydowudyny w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu w 2-4 h po podaniu dawki leku wynosi średnio ok. 0,5. Nieliczne dane wskazują, że zydowudyna przenika przez łożysko. Lek można wykryć zarówno w płynie owodniowym, jak i we krwi płodu. Zydowudynę wykryto także w nasieniu i w mleku.

Zydowudyna wiąże się stosunkowo słabo z białkami osocza (34-38%), a więc interakcje z innymi substancjami czynnymi, spowodowane wypieraniem z miejsc wiązania, są mało prawdopodobne.

Metabolizm

Głównym metabolitem zydowudyny, występującym zarówno w osoczu, jak i w moczu, jest

5'-glukuronid, który stanowi ok. 50-80% podanej dawki, wydalanej z moczem. 3'-amino-3'-deoksytymidyna (AMT) została zidentyfikowana jako metabolit po podaniu dożylnym zydowudyny.

Eliminacja

Klirens nerkowy zydowudyny jest znacznie większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na znaczny udział wydzielania kanalikowego w wydalaniu leku przez nerki.

Dzieci

Wchłanianie

U dzieci w wieku powyżej 5-6 miesięcy profil farmakokinetyczny zydowudyny jest podobny do profilu oznaczonego u dorosłych. Zydowudyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Biodostępność zydowudyny wynosiła 60-74%, średnio 65%, dla wszystkich badanych dawek. Po doustnym podaniu zydowudyny (w postaci roztworu), w dawce 120 mg na m² powierzchni ciała lub 180 mg na m² powierzchni ciała, wartości C_{SSmax} wynosiły odpowiednio 4,45 μM (1,19 μg/ml) i 7,7 μM (2,06 μg/ml). Dawkowanie 180 mg na m² powierzchni ciała cztery razy na dobę u dzieci dawało podobne wartości AUC oraz stężeń (AUC 40,0 h·μM lub 10,7 h·μg/ml) jak dawkowanie 200 mg na m² powierzchni ciała sześć razy na dobę u dorosłych (40,7 h·μM lub 10,9 h·μg/ml).

Dystrybucja

Po podaniu leku dożylnie, średnie wartości okresu półtrwania w osoczu w fazie końcowej oraz całkowitego klirensu wynosiły odpowiednio 1,5 godziny i 30,9 ml/min/kg.

U dzieci średnia wartość stosunku stężenia zydowudyny w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu wynosiła:

- 0,52-0,85 po upływie 0,5-4 godz. po doustnym podaniu leku,
- 0,87 po upływie 1-5 godz. po podaniu leku w jednogodzinnej infuzji dożylnej,
- 0,24 w stanie stacjonarnym po podaniu leku w ciągłej infuzji dożylnej.

Metabolizm

Głównym metabolitem zydowudyny jest 5'-glukuronid. Po dożylnym podaniu leku 29% podanej dawki zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej, a 45% w postaci glukuronidu.

Eliminacja

Klirens nerkowy zydowudyny jest znacznie większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na znaczny udział wydzielania kanalikowego w wydalaniu leku przez nerki.

Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki zydowudyny u noworodków wykazują zmniejszone sprzęganie zydowudyny z kwasem glukuronowym, a w konsekwencji zwiększoną biodostępność, zmniejszony klirens leku oraz wydłużony okres półtrwania u noworodków poniżej 14. dnia życia. U dzieci powyżej 14. dnia życia farmakokinetyka zydowudyny jest podobna jak u dorosłych.

Ciąża

Farmakokinetyka zydowudyny została przebadana u 8 kobiet podczas ostatniego trymestru ciąży. Wraz z rozwojem ciąży nie obserwowano kumulacji zydowudyny. Farmakokinetyka zydowudyny była podobna, jak u dorosłych kobiet niebędących w ciąży. Z powodu biernego przenikania przez łożysko, stężenie zydowudyny w osoczu noworodków w czasie porodu było zasadniczo podobne do występującego w osoczu matki podczas porodu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych dotyczących farmakokinetyki zydowudyny u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek klirens zydowudyny po podaniu doustnym był o około 50% mniejszy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Hemodializa i dializa otrzewnowa nie mają istotnego wpływu na eliminację zydowudyny, jednak zwiększają eliminację nieczynnego metabolitu glukuronidowego. Dane dotyczące zmian w farmakokinetyce zydowudyny, podawanej doustnie pacjentom z zaburzoną czynnością nerek, są niepełne (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Dane dotyczące zmian w farmakokinetyce zydowudyny, podawanej doustnie pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby, są niepełne (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

W teście Amesa nie wykazano mutagenności leku, natomiast słabe działanie mutagenne obserwowano w badaniach na komórkach chłoniaka myszy. Również badanie transformacji komórek *in vitro* dało pozytywne wyniki. W badaniach limfocytów ludzkich *in vitro* oraz teście jąderkowym u myszy i szczurów *in vivo* po wielokrotnym podawaniu leku doustnie obserwowano uszkodzenia chromosomów. Badania cytogenetyczne szczurów nie wykazały uszkodzeń chromosomów *in vivo*. Badania limfocytów krwi obwodowej 11 chorych na AIDS wykazały częstsze występowanie pęknięć chromosomów u osób otrzymujących Retrovir.

Badania pilotażowe wykazały, że zydowudyna jest włączana do DNA jąder leukocytów u dorosłych, w tym u kobiet w ciąży, przyjmujących zydowudynę z powodu zakażenia HIV-1 lub w celu zapobieżenia przeniesieniu wirusa z matki na dziecko. Zydowudyna była także włączana do DNA leukocytów z krwi pępowinowej noworodków urodzonych przez matki leczone zydowudyną.

Badanie przezłożyskowej genotoksyczności przeprowadzone u małp porównywało samą zydowudynę ze skojarzeniem zydowudyny i lamiwudyny; stopień narażenia na te leki odpowiadał występującemu u ludzi. W badaniu tym wykazano, że w płodach narażonych w macicy na skojarzone działanie leków utrzymuje się wyższy stopień włączania analogów nukleozydów do DNA wielu narządów płodu i wykazano większą liczbę skróceń telomerów, niż w płodach narażonych na działanie samej zydowudyny. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie jest znane.

Rakotwórczość

W badaniach oceniających wpływ rakotwórczy zydowudyny podawanej doustnie szczurom i myszom, stwierdzono późne występowanie nowotworów nabłonkowych pochwy. U żadnego gatunku ani płci nie stwierdzono żadnych innych nowotworów, które można by przypisać leczeniu zydowudyną. Późniejsze badanie oceniające działanie rakotwórcze w obrębie pochwy potwierdziło hipotezę, że nowotwory pochwy były wynikiem długotrwałego narażenia nabłonka pochwy gryzoni na działanie niezmetabolizowanej zydowudyny występującej w dużych stężeniach w moczu.

Ponadto przeprowadzono dwa badania oceniające przezłożyskowy wpływ rakotwórczy u myszy. W jednym z badań przeprowadzonym przez Narodowy Instytut Badań Nad Rakiem w USA, podawano zydowudynę ciężarnym samicom myszy w maksymalnej tolerowanej dawce od 12. do 18. dnia ciąży. U potomstwa narażonego na działanie największych dawek (420 mg/kg mc.) obserwowano w rok po urodzeniu zwiększoną częstość występowania nowotworów płuc, wątroby i żeńskiego układu rozrodczego.

W drugim badaniu podawano zydowudynę w dawkach do 40 mg/kg mc. przez 24 miesiące począwszy od 10. dnia ciąży. Oceniano wpływ takiego leczenia na częstość występowania późnych nowotworów nabłonkowych pochwy. Częstość i początek występowania nowotworów był podobny do obserwowanych w standardowych badaniach wpływu karcinogennego (patrz wyżej). Drugie badanie wykazało, że zydowudyna działa jako przezłożyskowy karcinogen.

Można stwierdzić, że dane uzyskane z pierwszego badania, dotyczącego przezłożyskowych działań karcinogennych, wskazują na hipotetyczne ryzyko, podczas gdy zmniejszenie ryzyka zakażenia HIV

dziecka przez zakażoną matkę podczas ciąży na skutek przyjmowania zydowudyny zostało dobrze udowodnione.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Wieczko kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Żelatyna

Korpus kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz Black ink opacode 10A1 o składzie: szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy, amonu wodorotlenek, 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w suchym miejscu. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania zawierające po 40 kapsułek: blistry PVC/Aluminium (4 blistry po 10 kapsułek), w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2837

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 grudnia 1988 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2022