

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RETROVIR 250 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 250 mg tsidovudiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Läpinäkymätön sininen/valkoinen kapseli, jossa painatus: GSJV2.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aikuisten ja lasten HIV-infektioiden hoito yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Retrovir-profylaksia on tarkoitettu HIV-positiivisille odottaville naisille (joiden raskaus on kestänyt vähintään 14 viikkoa) estämään HIV-infektion tarttuminen sikiöön ja antamaan suojan vastasyntyneille.

4.2. Annostus ja antotapa

Hoidon saa määrätä HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Aikuiset ja vähintään 30 kg painavat lapset: Tavallinen suositeltu annos yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa on 250 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lapset:

28-30 kg painavat lapset voivat ottaa yhden 250 mg:n kapselin aamulla ja yhden 250 mg:n tabletin illalla. Retrovir 250 mg:n kapselit eivät sovellu käytettäväksi alle 28 kg:a painaville lapsille.

Potilaat, joille tsidovudiini aiheuttaa hematologisia haittavaikutuksia: Tsidovudiinin korvaamista toisella lääkkeellä tulee harkita potilaille, joiden hemoglobiini- tai neutrofiilitaso laskee kliinisesti merkitsevälle tasolle. Anemian tai neutropenian muut mahdolliset syyt on suljettava pois. Retrovir-annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos vaihtoehtoista lääkitystä ei ole (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Vanhukset: tsidovudiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla joten tutkimustietoa ei ole käytettävissä. Vanhuspotilaita on syytä seurata huolella ennen hoitoa ja sen aikana, koska heillä saattaa esiintyä ikään liittyviä muutoksia kuten muutoksia munuaistoiminnassa ja verenkuivassa.

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

250 mg:n kapselit eivät sovellu käytettäväksi potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Maksakirroosipotilaiden hoidosta saadut kokemukset viittaavat siihen, että tsidovudiini saattaa kumuloitua maksan toimintahäiriöiden yhteydessä, koska

glukuronoituminen on tällöin vähäisempää. Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeellista, mutta koska tsidovudiiniälistukset vaihtelevat suuresti potilailla, joilla on kohtalainen tai vakava maksasairaus, tarkkoja suosituksia ei voida antaa. Jos plasman tsidovudiinipitoisuuksia ei voida määrittää, hoitavan lääkärin on kiinnitettävä erityistä huomiota intoleranssin oireisiin, kuten hematologisten haittavaikutusten kehittymiseen (anemia, leukopenia, neutropenia) ja tarvittaessa pienennettävä annosta ja/tai pidennettävä annosväliä (ks. kohta 4.4).

4.3. Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys tsidovudiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Retroviria ei tule antaa potilaille, joilla on epänormaalin alhainen neutrofiilien lukumäärä (vähemmän kuin $0,75 \times 10^9/l$) tai epänormaalin matala hemoglobiinitaso (vähemmän kuin 75 g/l).

Retroviria ei saa antaa vastasyntyneille, joilla on muuta kuin valohoitoa vaativa hyperbilirubinemia, tai joiden transaminaasiarvot ovat yli viisinkertaiset normaaliin yläraja-arvoon verrattuna.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Retrovir ei paranna HIV-infektiota tai AIDS:ia. Potilaat, jotka saavat Retroviria tai muita antiretroviraalisia lääkkeitä, voivat edelleen saada opportunisti-infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita.

Rifampisiin ja stavudiinin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Hematologiset haittavaikutukset: Anemiaa (tavallisesti 6 viikon tsidovudiinihoidon jälkeen, mutta toisinaan aikaisemmin), neutropeniaa (tavallisesti 4 viikon hoidon jälkeen, mutta joskus aikaisemminkin) ja leukopeniaa (tavallisesti neutropeniaa seuraten) voidaan odottaa esiintyvän Retroviria saavilla potilailla; näitä esiintyi useammin käytettäessä suuria annoksia (1200 - 1500 mg/vrk) ja potilailla, joiden luuydinreservi ennen hoidon aloittamista oli huono, erityisesti potilailla, joiden HIV-tauti oli edennyt pitkälle (ks. kohta 4.8).

Potilaan verenkuvaa on seurattava tarkasti. Verikokeiden ottamista potilailta, joilla on pitkälle edennyt HIV-tauti, suositellaan vähintään joka toinen viikko ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen vähintään kuukausittain. Riippuen potilaan yleisilasta, verikokeita voidaan ottaa harvemmin, esim. kuukauden - kolmen kuukauden välein.

Jos hemoglobiini laskee välille 75–90 g/l tai neutrofiilien lukumäärä välille $0,75 \times 10^9/l - 1,0 \times 10^9/l$, vuorokausiannosta voidaan pienentää, kunnes havaitaan merkkejä luuytimen toipumisesta.

Vaihtoehtoisesti luuytimen tilaa voidaan yrittää parantaa keskeyttämällä Retrovir-hoito joksikin aikaa (2–4 viikoksi). Yleensä merkkejä luuytimen toipumisesta havaitaan kahden viikon kuluessa, jonka jälkeen Retrovir-hoitoa voidaan jatkaa käyttäen alempaa annosta. Potilailla, joilla on huomattava anemia, annoksen muuttaminen ei välttämättä poista verensiirtojen tarvetta (ks. kohta 4.3).

Maitohappoasidoosi: yleensä hepatomegaliaan ja rasvamaksaan liittyvää maitohappoasidoosia on raportoitu tsidovudiinin käytön yhteydessä. Varhaisia oireita (symptomaattinen hyperlaktatemia) ovat lievät ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu), epämääräinen huonovointisuus, ruokahaluttomuus, painon lasku, hengitysoireet (nopea ja/tai syvä hengitys) tai neurologiset oireet (mukaan lukien motorinen heikkous).

Maitohappoasidoosiin liittyy korkea kuolleisuus ja siihen saattaa liittyä pankreatiitti, maksan vajaatoiminta tai munuaisten vajaatoiminta.

Maitohappoasidoosi ilmaantuu yleensä muutaman tai usean kuukauden hoidon jälkeen.

Tsidovudiinihoito on lopetettava symptomaattisen hyperlaktatemian ja metabolisen asidoosin/maitohappoasidoosin, progredioivan hepatomegalian ilmaantuessa tai

aminotransferaasiarvojen kohotessa nopeasti.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tsidovudiinia potilaille (etenkin ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita tunnettuja maksasairauden ja rasvamaksan riskitekijöitä (mukaan lukien tietyt lääkevalmisteet ja alkoholi). Potilaat, joilla on samanaikaisesti C-hepatiitti ja joita hoidetaan alfainterferonilla ja ribaviiriinilla saattavat kuulua erityisriskiryhmään.

Potilaita, joilla riski on suurentunut, on seurattava tarkoin.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt in utero -altistuksen jälkeen: Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosiniä ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä, nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Lipoatrofia: Tsidovudiinihoitoon on liittynyt ihonalaisen rasvan menetystä, joka on yhdistetty mitokondriaaliseen toksisuuteen. Lipoatrofian ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat yhteydessä kumulatiiviseen altistukseen. Tämä rasvakato, joka on ilmeisintä kasvoissa, raajoissa ja pakaroissa, ei välttämättä palaudu, kun tsidovudiinihoito vaihdetaan toiseen hoitoon. Tsidovudiinihoidon ja tsidovudiinia sisältävien valmisteiden (Combivir ja Trizivir) käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi. Jos epäillään lipoatrofiaa, hoito on vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon.

Paino ja metaboliset parametrit: Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Maksasairaudet: Tsidovudiinin puhdistuma potilailla, joilla on lievä maksan toiminnanvajaumus eikä kirroosia (Child–Pugh-asteikot 5–6), on samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Sen vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksasairaus (Child–Pugh-asteikot 7–15) ei voida antaa tarkkoja annossuostuksia, koska tsidovudiinia altistukset vaihtelevat suuresti. Sen vuoksi tsidovudiinin käyttöä tällä potilasryhmällä ei suositella.

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vaikeita ja potentiaalisesti henkeä uhkaavia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoitoon aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksataudin pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava (ks. kohta 4.2).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoiton aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii*:n aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immunitetin elpymisen yhteydessä. Niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Potilaita tulee varoittaa reseptittä myytävien lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä Retrovirin kanssa (ks. kohta 4.5).

Käyttö vanhuksilla ja potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toiminnanvajausta: ks. kohta 4.2.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoiton (CART) yhteydessä, vaikkakin useiden tekijöiden arvelaan liittyvän osteonekroosin etiologiaan (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Potilaat, joilla on myös hepatiitti C -infektio: Ribaviriinin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei suositella koska anemian riski kasvaisi (ks. kohta 4.5).

Apuaineet:

Natrium: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tsidovudiinin ja rifampisiinin yhteiskäytöstä saadut rajalliset tiedot viittaavat siihen, että tsidovudiinin AUC pienenee yhteiskäytössä $48\% \pm 34\%$. Tämä saattaa johtaa tsidovudiinin tehon osittaiseen tai totaaliseen menettämiseen. Rifampisiinin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiini on yhdistelmänä stavudiinin kanssa antagonistinen *in vitro*. Stavudiinin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Probenesidi suurentaa tsidovudiinin AUC:tä 106 % (vaihteluväli 100–170 %). Potilaita, jotka saavat näitä lääkkeitä samanaikaisesti, on tarkkailtava huolella hematologisten haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Kun tsidovudiinia annettiin yhtäaikaaisesti lamivudiinin kanssa, havaittiin että tsidovudiinin C_{max} nousi jonkin verran (28 %); kokonaisaltistus (AUC) ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Tsidovudiinilla ei ole vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Fenytoiinipitoisuuksia on syytä seurata tarkoin potilailla, jotka saavat molempia lääkkeitä samanaikaisesti, koska joillakin Retroviria saaneilla potilailla fenytoiinin pitoisuudet veressä olivat matalat ja yhdellä potilaalla korkea.

Atovakoni: tsidovudiini ei näytä vaikuttavan atovakonin farmakokinetiikkaan. Farmakokineettiset tiedot ovat kuitenkin osoittaneet, että atovakoni näyttäisi hidastavan tsidovudiinin metaboloitumista glukuronidimetaboliitukseen (tsidovudiinin vakaan tilan AUC kasvoi 33 % ja glukuronidin korkein pitoisuus plasmassa laski 19 %). Kun tsidovudiiniannokset ovat 500 tai 600 mg/vrk, vaikuttaisi epätodennäköiseltä, että akuutin PCP:n hoitoon käytetty kolmen viikon samanaikainen

atovakonihoidokuuri aiheuttaisi haittavaikutusten lisääntymistä korkeampien plasman tsidovudiinipitoisuuksien vuoksi. Potilaita, jotka saavat atovakonihoidoa pidempiä aikoja, on seurattava erityisen huolellisesti.

Sekä valproaattihapon, flukonatsolin että metadonin samanaikaisen käytön tsidovudiinin kanssa on osoitettu suurentavan tsidovudiinin AUC:tä ja vastaavasti hidastavan puhdistumaa. Koska asiasta on vasta vähän tietoa, sen kliininen merkitys on epäselvä, mutta jos tsidovudiinia annetaan samanaikaisesti joko valproaattihapon, flukonatsolin tai metadonin kanssa, potilaita on seurattava tarkoin tsidovudiinin mahdollisen toksisuuden havaitsemiseksi.

Ribaviriinin on raportoitu pahentaneen anemiaa, kun tsidovudiini on osana HIV:n hoitoyhdistelmää. Tarkka mekanismi on kuitenkin vielä selvittämättä. Ribaviriinin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei suositella lisääntyneen anemiariskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Jos tsidovudiini on jo osa ART-hoitoyhdistelmää, sen korvaamista jollakin toisella valmisteella on syytä harkita. Tämä on erityisen tärkeää niiden potilaiden osalta, joilla tsidovudiinin tiedetään aiheuttaneen anemiaa.

Tsidovudiinin haittavaikutusten riskiä voi lisätä myös samanaikainen käyttö (erityisesti akuuttihoito) potentiaalisesti nefrotoksisten tai luuydintä estävien lääkeaineiden, kuten systeemisen pentamidiinin, dapsonin, pyrimetamiinin, sulfatrimetopriimin, amfoterisiinin, flusytosiinin, gansikloviirin, interferonin, vinkristiinin, vinblastiinin ja doksorubisiinin kanssa. Jos jotain näistä lääkkeistä on käytettävä samanaikaisesti tsidovudiinin kanssa, munuaisten toimintaa ja hematologisia parametreja on seurattava erityisen huolella, ja tarvittaessa yhden tai useamman lääkkeen annosta on pienennettävä.

Kliinisistä tutkimuksista saatu rajoitettu tieto ei osoita, että sulfatrimetopriimin, hengitettävän pentamidiinin, pyrimetamiinin tai asikloviirin yhteiskäyttö lisääisi merkittävästi tsidovudiinin haittavaikutusten riskiä profylaksia-annoksia käytettäessä.

Klaritromysiinitabletit huonontavat tsidovudiinin imeytymistä. Tämä voidaan välttää annostelemalla tsidovudiini ja klaritromysiini vähintään kahden tunnin välein.

4.6. Raskaus ja imetys

Raskaus:

Yleisohje on, että kun päätetään antiretroviraalisten lääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskaana olevilla naisilla ja sen kautta äidistä lapseen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämisestä on otettava huomioon sekä eläinkokeista (ks. kohta 5.3) saadut tiedot että raskaana olevista naisista oleva kliininen kokemus. Tsidovudiinin käytön raskaana olevilla sekä sen jälkeen vastasyntyneillä on osoitettu vähentävän äidistä lapseen tapahtuvaa HIV:n tarttumista.

Raskaana olevista naisista kerätty suuri määrä tietoa (yli 3 000 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta ja yli 3 000 toisella ja kolmannella kolmanneksella altistunutta) ei osoita epämuodostumia aiheuttavaa toksisuutta. Retroviria voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. Epämuodostumariski ihmisillä on mainitun suuren tietomäärän perusteella epätodennäköinen.

Eläinkokeissa tsidovudiini on liitetty lisääntymistoksisuuteen löytöihin (ks. kohta 5.3). **Retrovirin aktiiviatteet saattavat estää solun DNA-replikaatiota ja tsidovudiinin on osoitettu olevan istukan läpäisevä karsinogeeni yhdessä eläintutkimuksessa.** Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Tsidovudiinin on osoitettu ihmisillä läpäisevän istukan,

Mitokondrioiden toimintahäiriö: Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro ja in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Hedelmällisyys:

Tsidovudiini ei heikentänyt uros- tai naarasrottien hedelmällisyyttä suun kautta annetuilla annoksilla 450 mg/kg/vrk asti. Ei ole tietoja siitä, vaikuttaako tsidovudiini naisen hedelmällisyyteen. Miehillä Retrovirillä ei ole osoitettu olevan vaikutusta siittiöiden määrään, morfologiaan tai liikkuvuuteen.

Imetys:

HIV-infektiota sairastaville naisille annetun 200 mg tsidovudiinikerta-annoksen jälkeen tsidovudiinin keskimääräinen pitoisuus oli samankaltainen ihmisen rintamaidossa ja seerumissa. On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttumisen lapseen.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Retrovirin vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Lääkkeen farmakologian perusteella ei voida päätellä, että sillä olisi kielteistä vaikutusta. Potilaan kliininen tila sekä Retrovirin mahdolliset haittavaikutukset on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiili aikuisilla ja lapsilla vaikuttaa samanlaiselta. Vakavimmat haittavaikutukset ovat anemia (joka saattaa vaatia verensiirtoa), neutropenia ja leukopenia. Näitä esiintyy useammin käytettäessä korkeita annoksia (1 200–1 500 mg/vrk) ja potilailla, joilla HIV-sairaus on edennyt pitkälle (erityisesti potilailla, joiden luuydinreservi on huono ennen hoidon aloittamista) ja joiden CD4-solujen lukumäärä on alle 100/mm³ (0,1 x 10⁹/l). Annostuksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Neutropenian esiintyvyys oli lisääntynyt myös potilailla, joiden neutrofiilien määrä, hemoglobiinitasot ja seerumin B12-vitamiinitasot olivat matalat Retrovir-hoidon alkaessa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Retroviria saaneilla potilailla.

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän tsidovudiinihoitoon, luetellaan alla kohde-elimittäin ja yleisyyden mukaan. Yleisyys luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Veri ja imukudos

yleisiä: anemia, neutropenia ja leukopenia

melko harvinaisia: pansytopenia ja siihen liittyvä luuytimen hypoplasia, trombosytopenia

harvinaisia: puhdas punasoluanemia

hyvin harvinaisia: aplastinen anemia

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

harvinaisia: maitohappoasidoosi ilman hypoksemiaa, ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

harvinaisia: ahdistuneisuus ja depressio

Hermosto

hyvin yleisiä: päänsärky

yleisiä: huimaus

harvinaisia: kouristukset, henkisen valppauden heikentyminen, unettomuus, parestesiat, uneliaisuus

Sydän

harvinaisia: kardiomyopatia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

melko harvinaisia: hengenahdistus

harvinaisia: yskä

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleisiä: pahoinvointi

yleisiä: oksentelu, ripuli ja mahakivut

melko harvinaisia: ilmavaivat

harvinaisia: pankreatiitti, suun limakalvon pigmentaatio, makuhäiriöt ja happovaivat.

Maksa ja sappi

yleisiä: kohonneet veren maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvot

harvinaisia: maksan toimintahäiriöt kuten vaikea hepatomegalia ja siihen liittyvä rasvamaksa

Iho ja ihonalainen kudosis

melko harvinaisia: ihottuma ja kutina

harvinaisia: urtikaria, kynsien ja ihon pigmentoituminen ja hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudosis

yleisiä: myalgia

melko harvinaisia: myopatia

Munuaiset ja virtsatiet

harvinaisia: tihentynyt virtsaamistarve

Sukupuolielimet ja rinnat

harvinaisia: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

yleisiä: huonovointisuus

melko harvinaisia: voimattomuus, kuume ja yleistynyt kipu

harvinaisia: rintakipu ja influenssamainen syndrooma, vilunväristykset

Plasebo-kontrolloiduista ja avoimista tutkimuksista saatu tieto osoittaa, että pahoinvoinnin ja muiden yleisesti raportoitujen haittavaikutusten esiintyminen vähenee johdonmukaisesti ensimmäisten Retrovir-hoitoviikkojen aikana.

Haittavaikutukset käytettäessä Retroviria äidistä sikiöön tapahtuvan tarttumisen estämiseen: Plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa kliiniset haittavaikutukset ja poikkeavuudet laboratoriotutkimuksissa olivat yleisesti ottaen samanlaisia Retroviria ja plaseboa saavilla naisilla. Tsidovudiinia saaneella ryhmällä oli kuitenkin hieman enemmän lievää tai kohtalaista anemiaa ennen synnytystä.

Samassa tutkimuksessa Retrovirille altistuneiden vastasyntyneiden hemoglobiini oli hieman alempi kuin plaseboryhmän vastasyntyneillä, verensiirtoja ei kuitenkaan tarvittu. Anemia korjaantui 6 viikossa Retrovir-hoidon lopettamisesta. Muut kliiniset haittavaikutukset ja poikkeavuudet laboratoriotutkimuksissa olivat samankaltaisia Retrovir- ja plaseboryhmissä.

Ei tiedetä, onko *in utero* ja vastasyntyneenä saadulla Retrovirilla pitkäaikaisvaikutuksia.

Yleensä vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan liittyvää maitohappoasidoosia, joskus kuolemaan johtavaa, on raportoitu tsidovudiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiinihoitoon on liittynyt ihonalaisen rasvan menetystä, joka on ilmeisintä kasvoissa, raajoissa ja pakarissa. Retrovir-valmisteen käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi ja heiltä on säännöllisesti tiedusteltava lipoatrofiaan liittyvistä merkeistä. Kun näitä merkkejä todetaan, Retrovir-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista oireettoman tai piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu; niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Oireet: Akuutin tsidovudiinin yliannostuksen ei ole havaittu aiheuttavan muita tyypillisiä oireita, paitsi haittavaikutuksissa mainittuja.

Hoito: Yliannostapauksissa potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten toksisten vaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8) ja hänelle on annettava tilanteen vaatimaa elintoimintoja tukevaa hoitoa. Hemodialyysillä ja peritoneaalidialyysillä on vain vähäinen vaikutus tsidovudiinin eliminoitumiseen, mutta ne lisäävät sen glukuronimetaboliitin eliminaatiota.

Jatkohoidon tulee olla oireidenmukainen tai kansallisen myrkytyskeskuksen suositusten mukainen, jos sellainen löytyy.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nukleosidianalogi - ATC-koodi: J05 AF01

Vaikutustapa

Tsidovudiini on antiviraali, joka on *in vitro* osoittautunut tehokkaaksi retroviruksia, mm. ihmisen immuunikatovirusta (HIV) vastaan.

Solun tymidiinikinaasi fosforyloi tsidovudiinin monofosfaattikseen (MP) sekä HI-virusta sisältävissä että terveissä soluissa. Tsidovudiini-MP:n fosforylaation edelleen difosfaatiksi (DP) katalysoi solun tymidylaattikinaasi ja difosfaatin trifosfaatiksi (TP) epäspesifiset kinaasit. Tsidovudiini-TP toimii viruksen käänteiskopioijaentsyymien substraattina ja estäjänä. Tsidovudiini-MP:n liittyminen viruksen DNA-ketjuun päättää ketjun ja estää enempien molekyylien liittämisen siihen. Tsidovudiini-TP estää HI-viruksen käänteiskopioijaentsyymiä noin 100 kertaa tehokkaammin kuin solun DNA-alfapolymeraasia.

Kliininen virologia

HI-virusten *in vitro* -tsidovudiiniherkkyyden ja kliinisen hoitovasteen välistä suhdetta tutkitaan edelleen. *In vitro* -herkkyyttä ei ole standardoitu ja tästä syystä tulokset voivat vaihdella käytetystä menetelmästä riippuen.

Potilailta, jotka ovat saaneet pitkään Retroviria, on eristetty HIV-kantoja, joiden *in vitro* -herkkyys tsidovudiinille on heikentynyt. Olemassa oleva tieto viittaa siihen, että varhaisemmassa HIV-taudin vaiheessa on huomattavasti vähemmän ja harvemmin *in vitro* -herkkyden alenemisiä kuin pitemmälle kehittyneessä taudissa.

Virusten alentunut herkkyys ja tsidovudiinille resistenttien kantojen syntyminen rajoittavat tsidovudiini-monoterapian kliinistä käyttökelpoisuutta. Kliinisten lääketutkimusten tulokset osoittavat, että tsidovudiini, erityisesti yhdistettynä lamivudiiniin ja myös didanosiniin tai tsalsitabiiniin, pienentää taudin etenemisen ja kuolleisuuden riskiä merkittävästi. Proteaasi-inhibiittorin käyttäminen yhdessä tsidovudiinin ja lamivudiinin yhdistelmän kanssa on osoitettu edelleen hidastavan taudin etenemistä ja parantavan elossapysymistä verrattuna kahden lääkkeen yhdistelmään.

Eri antiretroviraaliyhdistelmien antiviraalista tehoa *in vitro* tutkitaan edelleen. Kliiniset ja *in vitro* tutkimukset tsidovudiinin käytöstä yhdessä lamivudiinin kanssa osoittavat, että tsidovudiinille resistentit virukset voivat muuttua herkiksi tsidovudiinille samalla, kun ne kehittävät resistenssin lamivudiinille. Lisäksi on kliinistä näyttöä siitä, että tsidovudiini yhdistettynä lamivudiiniin viivästyttää tsidovudiiniresistenssin kehittymistä potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä.

Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* tsidovudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosini, lamivudiini ja interferoni alfa).

Resistenssi tymidiinianalogeille (joihin tsidovudiini kuuluu) on kuvattu hyvin. Se kehittyy jopa kuuden eri mutaation asteittaisella kumuloitumisella HIV:n käänteiskopioijaentsyymissä kodoneissa 41, 67, 70, 210, 215 ja 219. Virukset tulevat fenotyypiltään resistenteiksi tymidiinianalogeille joko kodoneissa 41 ja 215 olevien mutaatioiden yhdistelmällä tai siten, että niissä on vähintään neljä kuudesta mutaatiosta. Nämä tymidiinianaalogimutaatiot eivät yksinään aiheuta voimakasta resistenssiä muita nukleosideja vastaan, joten muiden hyväksytyjen käänteiskopioijaentsyymistäjien käyttö on jatkossa mahdollista.

On olemassa kaksi mallia, joiden kautta syntyy monille lääkkeille resistentti mutaatio ja jotka saavat aikaan fenotyypiresistenssin tsidovudiinille ja muille hyväksytyille käänteiskopioijaentsyymistäjille. Toisessa näistä tapahtuu mutaatioita HIV:n käänteiskopioijaentsyymissä kodoneissa 62, 75, 77, 116 ja 151. Toisessa tapahtuu T69S-mutaatio sekä kuuden emäsparin lisäys samassa paikassa. Kumpikin näistä multinukleosidianaalogiresistenssimutaatioista rajoittaa tulevia hoitomahdollisuuksia voimakkaasti.

USA:ssa tehdyssä ACTG076-tutkimuksessa Retrovirin osoitettiin vähentävän äidistä sikiöön tapahtuvaa HIV:n tarttumista (23 %:lla plaseboa saaneista virus siirtyi sikiöön, mutta vain 8 %:lla tsidovudiinia saaneista), kun sitä annettiin HIV-positiivisille odottaville äideille (100 mg viidesti vuorokaudessa; 14. raskausviikosta lähtien) ja heidän vastasyntyneille lapsilleen kuuden viikon ikään (2 mg/kg joka 6. tunti). Vuonna 1998 Thaimaassa tehdyssä lyhyempi kestoisessa CDC-tutkimuksessa, pelkän oraalisin Retrovir-hoidon käyttö (300 mg kahdesti vuorokaudessa), raskauden 36. viikosta alkaen synnytykseen saakka, myös vähensi äidistä lapsen tapahtuvaa HIV:n tarttumista (infektio 19 %:lla plaseboryhmässä, 9 %:lla tsidovudiiniryhmässä). Tieto näistä tutkimuksista sekä tieto julkaistusta tutkimuksesta, jossa verrattiin eri tsidovudiiniannostuksia äidistä sikiöön tapahtuvan tarttumisen estämiseksi, on osoittanut, että lyhyet äidin saamat hoidot (raskauden 36. viikosta alkaen) ovat tehottomampia estämään HIV:n tarttumista kuin pitemmät äidin saamat hoidot (raskauden 14. - 34. viikosta alkaen).

5.2. Farmakokineetiikka

Aikuiset:

Imeytyminen

Tsidovudiini imeytyy hyvin suolistosta ja kaikilla tutkituilla annostasoilla sen hyötyosuus oli 60-70 %. Bioekvivalenssitutkimuksissa vakaan tilan keskimääräinen C_{ss}max arvo oli 8,57 (54 %) microM

(2,29 µg/ml), C_[ss]min 0,08 (96 %) microM (0,02 µg/ml ja AUC_[ss] 8,39 (40 %) h*microM (2,24 h*µg/ml) 16 potilaalla, jotka saivat 300 mg:n tsidovudiinitabletin kahdesti vuorokaudessa.

Jakautuminen

Retrovirin iv-muodolla tehdyissä tutkimuksissa keskimääräiseksi terminaaliseksi puoliintumisajaksi plasmassa on määritetty 1,1 tuntia. Keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli 27,1 ml/min/kg ja näennäinen jakautumistilavuus 1,6 l/kg.

Aikuisilla keskimääräinen tsidovudiinin pitoisuuksien suhde selkäydinnesteessä/plasmassa 2–4 tuntia lääkkeen ottamisesta oli noin 0,5. Tutkimustulokset ovat osoittaneet, että tsidovudiini läpäisee istukan ja sitä on mitattu lapsivedestä ja sikiön verestä. Tsidovudiinia on mitattu myös siemennesteestä ja maidosta.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on verraten vähäistä (34–38 %), joten syrjäytymisestä johtuvia interaktioita ei ole odotettavissa.

Biotransformaatio

Tsidovudiini eliminoituu ensisijassa konjugoitumalla maksassa inaktiiviksi glukuronidimetaboliitiksi. Tsidovudiinin päämetaboliitti sekä plasmassa että virtsassa on 5'-glukuronidi, joka vastaa noin 50–80 % annetusta annoksesta ja erittyy munuaisten kautta. 3' amino- 3' -deoksitymidiini (AMT) on tsidovudiinin metaboliitti, jota on todettu iv-annosten jälkeen.

Eliminaatio

Koska tsidovudiinin munuaispuhdistuma on selvästi suurempaa kuin glomerulussuodosnopeus, erityis munuaistiehyistä on merkittävää.

Lapset:

Imeytyminen

Yli 5–6 kuukauden ikäisillä lapsilla tsidovudiinin farmakokineettinen profiili on samanlainen kuin aikuisilla. Tsidovudiini imeytyy hyvin suolistosta ja kaikilla tutkituilla annostasoilla sen hyötyosuus oli 60–74 %, keskiarvon ollessa 65 %. C^{ss}max tasot olivat 4,45 µM (1,19 µg/ml) Retrovir-annoksella 120 mg (liuoksena) /m² kehon pinta-alaa ja 7,7 µM (2,06 µg/ml) annoksella 180 mg/m² kehon pinta-alaa. Annos 180 mg/m² kehon pinta-alaa neljä kertaa vuorokaudessa sai lapsilla aikaan samanlaisen systeemisen altistuksen (24 tunnin AUC 40,0 h µM tai 10,7 h µg/ml) kuin aikuisilla annos 200 mg kuudesti vuorokaudessa (40,7 h µM tai 10,9 h µg/ml).

Jakautuminen

Suonensisäisesti annosteltuna tsidovudiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli 1,5 tuntia ja kokonaispuhdistuma 30,9 ml/min/kg.

Lapsilla keskimääräinen tsidovudiinin pitoisuuksien suhde selkäydinnesteessä/plasmassa vaihteli välillä 0,52–0,85 mitattuna 0,5–4 tuntia oraalisen annostelun jälkeen ja 0,87 mitattuna 1–5 tunnin kuluttua tunnin kestäneen iv-infuusion jälkeen. Jatkuvan iv-infuusion aikana keskimääräinen steady-state lääkeainepitoisuuden suhde selkäydinnesteessä/plasmassa oli 0,24.

Biotransformaatio

Tärkein metaboliitti on 5'glukuronidi. Iv:nä annostellusta tsidovudiinista 29 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja 45 % glukuronidina.

Eliminaatio

Tsidovudiinin munuaispuhdistuma ylittää selvästi glomerulussuodosnopeuden osoittaen, että erittyminen munuaiskeräisistä on huomattavaa.

Vastasyntyneillä ja vauvoilla saatavilla oleva farmakokineettinen tieto osoittaa, että alle 14 vrk ikäisillä lapsilla tsidovudiinin glukuronidaatio on vähäisempää ja sen seurauksena biologinen hyötyosuus on suurempi, puhdistuma hitaampi ja puoliintumisaika pitempi. Tätä vanhemmilla lapsilla

farmakokinetiikka vaikuttaa olevan samanlainen kuin aikuisilla.

Raskaus

Tsidovudiinin farmakokinetiikkaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana on tutkittu tutkimuksessa, johon osallistui kahdeksan naista. Raskauden edistyessä ei ollut merkkejä lääkkeen kumuloitumisesta. Tsidovudiinin farmakokinetiikka oli samanlaista kuin aikuisilla, jotka eivät ole raskaana. Vastasyntyneillä plasman tsidovudiinipitoisuudet heti synnytyksen jälkeen olivat lähes samat kuin äideillä synnytyksen aikana, mikä viittaa lääkkeen passiivisen transmissioon istukan läpi.

Vanhukset

Tsidovudiinin farmakokinetiikasta vanhuksilla ei ole erillistä tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tsidovudiinin näennäinen puhdistuma oraalisen tsidovudiiniannostuksen jälkeen on noin 50 % hitaampaa kuin terveillä henkilöillä, joiden munuaisten toiminta on normaali. Hemo- ja peritoneaalidialyysillä ei ole merkittävää vaikutusta tsidovudiinin eliminoitumiseen, mutta ne lisäävät sen inaktiivin glukuronimetaboliitin eliminaatiota (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Tsidovudiinin farmakokinetiikasta potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, on vain vähän tietoa (ks. kohta 4.2).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Ames-testissä ei havaittu merkkejä mutageenisuudesta. Tsidovudiini oli heikosti mutageeninen hiiren lymfoomasolutestissä ja antoi positiivisen tuloksen *in vitro* solutransformaatiotestissä. Klastogeenisiä vaikutuksia (kromosomivaurioita) havaittiin ihmisen lymfosyyteissä *in vitro* ja peroraalisessa 'mikronukleuskokeessa' toistuvilla annoksilla rotalla ja hiirellä *in vivo*. Rotalla suoritettu *in vivo* sytogeeninen tutkimus ei osoittanut kromosomivaurioita. Yhdentoista AIDS-potilaan perifeerisen veren lymfosyyttitutkimus osoitti suurempaa kromosomien hajoamisfrekvenssiä Retrovir-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna sellaisiin, jotka eivät olleet saaneet hoitoa. Pilottitutkimus on osoittanut, että tsidovudiini kiinnittyy leukosyyttien nukleaariseen DNA:han aikuisilla, myös raskaana olevilla naisilla, jotka saavat tsidovudiinia HIV-1-infektion hoitoon tai äidistä lapseen tapahtuvan virustartunnan estohoitoon. Tsidovudiini kiinnittyi DNA:han myös tsidovudiinihoitoa saaneiden äitien lasten napaveren leukosyyteissä. Apinoilla tehty transplentaalinen genotoksisuustutkimus vertaili tsidovudiinia yksin yhdistelmään tsidovudiini ja lamivudiini ihmisen altistuksia vastaavilla altistuksilla. Tutkimus osoitti, että sikiöillä, jotka altistuivat *in utero* yhdistelmälle, nukleosidianalogi-DNA:n kiinnittyminen useisiin sikiön elimiin pitkittyi. Myös telomeerin lyhenemistä oli enemmän kuin niillä apinan sikiöillä, jotka altistuivat vain tsidovudiinille. Näiden havaintojen kliininen merkitys on epäselvä.

Karsinogeenisuus

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa (oraalinen annostelu) havaittiin myöhäisessä vaiheessa epiteelisiä kasvaimia vaginassa. Myöhempi intravaginaalinen karsinogeenisuustutkimus vahvisti oletuksen, että vaginan tuumorit johtuivat jyräjän vaginan epiteelin pitkäaikaisesta paikallisesta altistumisesta virtsan korkeille metaboloitumattoman tsidovudiinin pitoisuuksille. Muita lääkkeeseen liittyviä kasvaimia ei havaittu kummankaan eläinlajin kummallakaan sukupuolella.

Lisäksi hiirillä on tehty kaksi tutkimusta istukan läpi kulkeutuvan tsidovudiinin karsinogeenisuudesta. Toisessa, US National Cancer Institute:n tekemässä tutkimuksessa kantaville hiirille annettiin suurinta siedettyä tsidovudiiniannosta raskauden 12. päivästä 18. päivään. Vuoden kuluttua syntymästä suurinta annosta (420 mg/kg) saaneiden hiirien poikasilla oli enemmän keuhkojen, maksan ja naaraiden lisääntymiseen liittyvien elinten kasvaimia.

Toisessa tutkimuksessa hiirille annettiin 24 kuukauden ajan enintään 40 mg/kg tsidovudiinia alkaen

ennen syntymää 10. päivänä hedelmöitymisestä. Ainoana lääkkeeseen liittyvänä löydöksenä esiintyi myöhäisen vaiheen epiteelisiä kasvaimia vaginassa, joita oli yhtä paljon ja samanaikaisesti myös tavanomaisissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa. Tämä tutkimus ei tuonut näyttöä siitä, että istukan läpi kulkeutuva tsidovudiini olisi karsinogeeni.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että ensimmäisen tutkimuksen tiedot viittaavat hypoteettiseen riskiin istukan läpi kulkeutuvan tsidovudiinin karsinogeenisuudesta. Kuitenkin on hyvin osoitettu, että tsidovudiinin käyttö raskauden aikana pienentää HIV:n siirtymistä infektoitumattomaan lapseen.

Lisääntymistoksikologia:

Kantavilla rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annettiin tsidovudiinia oraalisesti 450 mg ja 500 mg/kg/vrk, vastaavasti, suurimman osan organogeneesin ajasta, ei tullut esille teratogeenisuuteen viittaavaa. Tutkimuksissa havaittiin kuitenkin tilastollisesti merkittävä sikiökuolemien kasvu rotilla, joille annettiin 150–450 mg/kg/vrk ja kaniineilla, joille annettiin 500 mg/kg/vrk.

Myöhemmin raportoidussa erillisessä tutkimuksessa havaittiin, että 3 000 mg/kg/vrk sai rotilla aikaan merkittäviä toksisia vaikutuksia emoon ja lisäsi sikiöiden epämuodostumia. Tämä annos on hyvin lähellä rotan oraalista LD₅₀:tä (3 683 mg/kg). Alemmilla annoksilla, (600 mg/kg/vrk, tai vähemmän) ei havaittu todisteita teratogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

kapselin ydin:

maissitärkkelys
mikrokiteinen selluloosa
natriumitärkkelysglykolaatti
magnesiumstearaatti

kapselin kuori:

titaanidioksidi (E171)
liivate
indigokarmiini (E132)

painoväri (mustat painovärit opacode 10A1 tai 10A2):

shellakka
musta rautaoksidi E172
propyleeniglykoli
ammoniumhydroksidi, 28 % (vain mustassa painovärissä opacode 10A1)
vahva ammoniumliuos (vain mustassa painovärissä opacode 10A2)
kaliumhydroksidi (vain mustassa painovärissä opacode 10A2)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3. Kesto aika

5 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

40 kapselin PVC/alumiiniläpipainopakkaus

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10417

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.2.1991

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.8.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta <http://www.fimea.fi/>.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RETROVIR 250 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 250 mg zidovudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

2. LÄKEMEDELSFORM

Kapslar, hårda

Blå/vita genomskinliga kapslar med koden: GSJV2.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För kombinationsbehandling med andra antiretrovirala läkemedel vid hiv-infektion hos vuxna och barn.

Profylax med Retrovir är avsett för hiv-positiva gravida kvinnor (efter 14:e graviditetsveckan) för att förhindra överföring av hiv till fostret och som hiv-profylax till nyfödda barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall endast initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hiv-infektioner.

Vuxna och barn som väger minst 30 kg: Vanlig rekommenderad dos av Retrovir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel är 250 mg 2 gånger dagligen.

Barn:

Barn som väger 28–30 kg kan ta en 250 mg kapsel på morgonen och en 250 mg kapsel på kvällen. Retrovir 250 mg kapslar lämpar sig inte för barn som väger mindre än 28 kg.

Patienter med hematologiska biverkningar av zidovudin. Utbyte av zidovudin ska övervägas hos patienter med kliniskt signifikant minskning av hemoglobinvärdet eller antalet neutrofila granulocyter. Andra eventuella orsaker till anemi eller neutropeni ska uteslutas. Dosminskning eller uppehåll av Retrovir ska övervägas om alternativa behandlingar saknas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Äldre patienter Farmakokinetiken hos patienter äldre än 65 år har inte studerats och data saknas därför. Eftersom försiktighet rekommenderas på grund av åldersrelaterade förändringar såsom förändrad njurfunktion och förändrade hematologiska värden ska dessa patienter kontrolleras noga före och under behandlingen.

Nedsatt njurfunktion.

250 mg kapslar lämpar sig inte för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion. Data från behandling av patienter med levercirros tyder på att zidovudin ackumuleras hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av nedsatt glukuronidering. Dosreducering kan bli nödvändig, men på grund av den stora variabiliteten i exponeringen för zidovudin hos patienter med måttlig till svår leversjukdom, kan exakta rekommendationer inte ges.

Om det inte är möjligt att följa zidovudinkoncentrationen i plasma ska läkaren vara särskilt uppmärksam på om patienten utvecklar intolerans såsom uppkomst av hematologiska biverkningar (anemi, leukopeni, neutropeni) och vid behov reducera dosen och/eller förlänga dosintervallet (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot zidovudin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Retrovir ska inte ges till patienter med extremt lågt antal neutrofila granulocyter ($< 0,75 \times 10^9/l$) eller extremt låga hemoglobinvärden ($< 75 \text{ g/l}$).

Retrovir är kontraindicerat till nyfödda med hyperbilirubinemi som kräver annan behandling än ljusbehandling och till nyfödda som har transaminasvärden mer än fem gånger normalvärdet.

4.4 Varningar och försiktighet

Retrovir botar inte hiv-infektion eller aids. Patienter som får Retrovir eller annan antiretroviral behandling kan trots behandlingen fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer orsakade av hiv-infektion.

Samtidig behandling med rifampicin eller stavudin ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Hematologiska biverkningar: Anemi (uppträder vanligen först efter 6 veckors zidovudinbehandling men kan undantagsvis uppträda tidigare), neutropeni (uppträder vanligen först efter 4 veckors behandling men ibland tidigare) och leukopeni (vanligen sekundär till neutropeni) kan förväntas hos patienter som behandlas med Retrovir. Dessa blodbiverkningar uppträdde mera frekvent vid högre doser (1 200–1 500 mg/dag) och hos patienter med dålig benmärgsreserv före behandlingen, särskilt hos patienter med avancerad hiv-sjukdom (se avsnitt 4.8).

Blodstatus ska följas noggrant. För patienter med avancerad hiv-sjukdom rekommenderas blodprov åtminstone varannan vecka under de tre första behandlingsmånaderna och därefter minst en gång i månaden. Beroende på patientens allmäntillstånd kan blodstatus kontrolleras mindre ofta, t.ex. en gång per månad till en gång var tredje månad.

Om hemoglobinhalten sjunker till mellan 75 g/l och 90 g/l eller antalet neutrofila granulocyter sjunker till mellan $0,75 \times 10^9/l$ och $1,0 \times 10^9/l$ kan dosen sänkas tills tecken finns på att benmärgen återhämtat sig; alternativt kan återhämtning eventuellt påskyndas genom korta (2–4 veckors) avbrott i Retrovir-behandlingen. Benmärgsåterhämtning ses vanligen inom 2 veckor, varefter Retrovir kan återinsättas i minskad dos. Trots dosjustering kan blodtransfusioner vara nödvändiga hos patienter med kliniskt betydelsefull anemi (se avsnitt 4.3).

Laktacidosis: laktacidosis, vanligen i samband med hepatomegali och leversteatos, har rapporterats vid användning av zidovudin. Tidiga symtom (symtomatisk hyperlaktatemi) inklusive benigna symtom från magtarmkanalen (illamående, kräkningar och buksmärta), allmän sjukdomskänsla, aptitlöshet, viktnedgång, luftvägssymtom (snabba och/eller djupa andetag) eller neurologiska symtom (inklusive motorisk svaghet).

Laktacidosis har hög mortalitet och kan vara associerad med pankreatit och lever- eller njursvikt.

Laktacidosis har vanligtvis uppträtt efter några eller flera månaders behandling.

Behandlingen med zidovudin ska avbrytas vid symtomatisk hyperlaktatemi och metabol acidosis/laktacidosis, progressiv hepatomegali eller snabbt stigande nivåer av aminotransferaser.

Försiktighet ska iaktas vid behandling med zidovudin hos patienter (framför allt till obesa kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller andra kända riskfaktorer för leversjukdom och leversteatos (inklusive vissa läkemedel och alkohol). Patienter som samtidigt har en hepatit C-infektion och behandlas med

alfa-interferon och ribavirin kan utgöra en speciell riskgrupp.

Patienter med ökad risk ska följas noga.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero: Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Mitokondriell dysfunktion har rapporterats hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa rapporter har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad muskeltonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska tas i beaktande för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd (särskilt neurologiska) av okänd etiologi. Dessa observationer påverkar inte nuvarande nationella rekommendationer att ge antiretroviral behandling till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv från mor till barn.

Lipoatrofi: Behandling med zidovudin har associerats med förlust av underhudsfett, vilket har kopplats till mitokondriell toxicitet. Incidensen och svårighetsgraden av lipoatrofi är relaterad till kumulativ exponering. Denna fettförlust, som är mest synlig i ansikte, på armar, ben och skinkor, är troligen inte reversibel vid byte till en regim utan zidovudin. Patienterna ska regelbundet undersökas för tecken på lipoatrofi under behandling med zidovudin och zidovudinnehållande läkemedel (Combivir och Trizivir). Vid misstanke om utveckling av lipoatrofi ska behandlingen bytas mot en alternativ regim.

Vikt och metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Leversjukdom: Zidovudinclearance hos patienter med lätt leverfunktionsnedsättning utan cirros [5–6 poäng på Child–Pugh-skalan] är likartad den som setts hos friska personer och därför krävs ingen dosjustering av zidovudin. För patienter med måttlig till svår leversjukdom [7–15 poäng på Child–Pugh-skalan] kan inga specifika doseringsrekommendationer ges på grund av den stora variabiliteten i exponeringen av zidovudin som har observerats. Användning av zidovudin är därför inte rekommenderad hos denna patientgrupp.

Patienter som har kronisk hepatit B eller C och behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för svåra och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen ska uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.2).

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med

immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Patienterna ska uppmanas att iaktta försiktighet i samband med samtidig användning av receptfria mediciner (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion: se avsnitt 4.2.

Osteonekros: Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunosuppression, högre kroppsmasseindex), har fall av osteonekros rapporterats, speciellt hos patienter med avancerad hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienterna ska rådas att uppsöka läkare om de får ledvärk och ledsmärta, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Patienter med samtidig infektion med hepatit C-virus: Samtidig användning av ribavirin och zidovudin är inte rekommenderad på grund av ökad risk för anemi (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen:

Natrium: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenheter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Begränsade data tyder på att samtidigt intag av zidovudin och rifampicin minskar AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för zidovudin med $48 \% \pm 34 \%$. Detta kan resultera i delvis eller totalt utebliven effekt av zidovudin. Samtidig användning av rifampicin och zidovudin ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Zidovudin i kombination med stavudin är antagonistiskt *in vitro*. Användning av stavudin samtidigt med zidovudin ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Probenecid ökar AUC av zidovudin med 106 % (intervall 100–170 %). Patienter som får båda läkemedlen ska följas noga när det gäller hematologisk toxicitet.

En mindre ökning av C_{\max} (28 %) av zidovudin har observerats vid samtidigt intag av lamivudin; däremot sågs ingen signifikant förändring av totalexponeringen (AUC). Zidovudin påverkar inte lamivudins farmakokinetik.

Låga blodkoncentrationer av fenytoin har rapporterats hos några patienter som behandlas med Retrovir, medan höga nivåer noterades hos en patient. Därför ska fenytoinnivåerna följas noga hos patienter som samtidigt behandlas med båda läkemedlen.

Atovakvon: Zidovudin tycks inte påverka farmakokinetiken av atovakvon. Farmakokinetiska data har dock visat att atovakvon verkar sänka metaboliseringshastigheten av zidovudin till dess glukuronidmetabolit (steady state AUC för zidovudin ökade med 33 % och maximal plasmakoncentration av glukuroniden minskade med 19 %). Vid zidovudindoser om 500 eller 600 mg/dag verkar det osannolikt att en tre veckors, samtidig kur av atovakvon vid behandling av akut PCP skulle resultera i en ökad incidens av biverkningar på grund av den förhöjda plasmakoncentrationen av zidovudin. Patienter som får långvarig atovakvonbehandling ska följas med extra noga.

Valproinsyra, flukonazol eller metadon samtidigt administrerat med zidovudin har visats öka AUC av zidovudin med en motsvarande minskning av dess clearance. Då endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska betydelsen av dessa observationer osäker, men om zidovudin ges samtidigt med valproinsyra, flukonazol eller metadon ska patienterna följas noga med avseende på möjlig toxicitet av zidovudin.

Exacerbation av anemi beroende på ribavirin har rapporterats när zidovudin är en del av behandlingsregimen för hiv även om den exakta verkningsmekanismen återstår att klargöras. Samtidig användning av ribavirin och zidovudin rekommenderas inte på grund av en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4). Man bör överväga att byta ut zidovudin i en kombinerad ART-regim om denna redan är etablerad. Detta är särskilt viktigt hos patienter med känd anamnes på zidovudin-inducerad anemi.

Samtidig behandling, särskilt akut sådan, med potentiellt nefrotoxiska eller benmärgshämmande läkemedel (t.ex. systemiskt givet pentamidin, dapson, pyrimetamin, trimetoprim i kombination med sulfametoxazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin och doxorubicin) kan också öka risken för biverkningar av zidovudin. Om behov föreligger för samtidig behandling med något av dessa läkemedel ska njurfunktion och blodstatus följas särskilt noggrant. Dosen av ett eller flera av läkemedlen ska reduceras vid behov.

Begränsade data från kliniska prövningar visar ingen påtagligt ökad risk för biverkningar av zidovudin tillsammans med trimetoprim i kombination med sulfametoxazol, pentamidin i aerosolform, pyrimetamin och aciklovir i doser som används vid profylax.

Klaritromycintabletter reducerar absorptionen av zidovudin. Detta kan förhindras om zidovudin och klaritromycin tas med minst två timmars mellanrum.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

Som en allmän regel vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor och konsekvent minskning av risk för hiv-överföring till barnet, ska hänsyn tas till både djurdata (se avsnitt 5.3) och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor. Behandling av gravida kvinnor med zidovudin följt av behandling av de nyfödda barnen har visats minska överföring av hiv från modern till barnet.

En stor mängd data från gravida kvinnor (fler än 3 000 exponerade under första trimestern och fler än 3 000 exponerade under andra och tredje trimestern) visar inte på någon missbildande toxicitet. Retrovir kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt. Baserat på den nämnda stora mängden data är risken för missbildning hos människor osannolik.

Zidovudin har förknippats med reproduktionstoxikologiska effekter i djurstudier (se avsnitt 5.3). **De aktiva substanserna i Retrovir kan inhibera cellulär DNA-replikation och zidovudin har visats vara en transplacentär karcinogen i en djurstudie.** Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd. Zidovudin har visats passera placentan hos människa.

Mitokondriell dysfunktion: Nukleosid- och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa nyfödda barn som exponerats för nukleosidanaloger i livmodern och/eller efter födseln (se avsnitt 4.4).

Fertilitet:

Zidovudin försämrade inte fertiliteten hos råttonor eller -hanar som fick perorala doser upp till 450 mg/kg/dygn. Det saknas data avseende effekterna av zidovudin på kvinnlig fertilitet. Hos män har Retrovir inte visat sig påverka spermieantalet, spermiernas morfologi eller motilitet.

Amning:

Efter administrering av en singeldos på 200 mg till hiv-infekterade kvinnor var den genomsnittliga koncentrationen av zidovudin likartad i modersmjölk och serum. För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Retrovirs effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte undersökts. Baserat

på läkemedlets farmakologiska egenskaper går det inte dra några slutsatser om eventuella negativa effekter. Patientens kliniska tillstånd och eventuella biverkningar av Retrovir ska beaktas när patientens förmåga att framföra fordon och använd maskiner bedöms.

4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen är likartad för vuxna och barn. De allvarligaste biverkningarna är anemi (som kan kräva blodtransfusion), neutropeni och leukopeni. Dessa biverkningar uppträder mer frekvent vid högre doser (1 200–1 500 mg/dygn) samt hos patienter med avancerad hiv-sjukdom (särskilt när benmärgsreserven är låg före behandling) och hos patienter med CD4-celletal under 100/mm³ (0,1 x 10⁹/l). Dosreduktion eller utsättande av behandlingen kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4).

Ökad incidens av neutropeni har också observerats hos patienter vars antal neutrofila granulocyter, hemoglobinnivåer och vitamin B₁₂-nivåer i serum var låga vid behandlingsstart med Retrovir.

Följande biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med Retrovir. Biverkningar ansedda som troligen relaterade till behandlingen anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) och mycket sällsynta (< 1/10 000)).

Blodet och lymfsystemet

vanliga: anemi, neutropeni, leukopeni

mindre vanliga: pancytopeni med benmärgshypoplasi, trombocytopeni

sällsynta: pure red cell aplasia

mycket sällsynta: aplastisk anemi

Metabolism och nutrition

sällsynta: laktacidosis utan samtidig hypoxemi, anorexi

Psykiska störningar

sällsynta: oro och depression

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga: huvudvärk

vanliga: yrsel

sällsynta: kramper, nedsatt intellektuell skärpa, sömnsvårigheter, parestesier, somnolens

Hjärtat

sällsynta: kardiomyopati

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

mindre vanliga: dyspné

sällsynta: hosta

Magtarmkanalen

mycket vanliga: illamående

vanliga: kräkningar, diarré och buksmärter

mindre vanliga: flatulens

sällsynta: pankreatit, pigmentering av munslemhinnan, smakförändringar, dyspepsi

Lever och gallvägar

vanliga: förhöjda nivåer av leverenzymerna och bilirubin i blodet

sällsynta: leverförändringar t.ex. svår hepatomegali med steatos

Hud och subkutan vävnad

mindre vanliga: utslag och klåda

sällsynta: urtikaria, nagel- och hudpigmentering, svettning

Muskuloskeletala systemet och bindväv
vanliga: myalgi
mindre vanliga: myopati

Njurar och urinvägar
sällsynta: ökat urineringsbehov

Reproduktionsorgan och bröstkörtel
sällsynta: gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
vanliga: sjukdomskänsla
mindre vanliga: asteni, feber, generaliserad smärta
sällsynta: bröstsmärta, influensaliknande syndrom, frossbrytningar

Tillgängliga data från placebokontrollerade och öppna studier tyder på att förekomsten av illamående och andra ofta rapporterade biverkningar genomgående minskar under de första veckornas behandling med Retrovir.

Biverkningar av Retrovir vid profylaktisk behandling för att förhindra överföring mellan moder och foster: I en placebokontrollerad studie var det ingen skillnad i biverkningar och laboratorieavvikelser mellan kvinnor i Retrovir-gruppen och placebogruppen. Det fanns dock en tendens att lätt till måttlig anemi var vanligare före förlossning hos de kvinnor som fick zidovudin.

I samma studie var hemoglobinvärdena marginellt lägre hos nyfödda i Retrovir-gruppen jämfört med placebogruppen, men blodtransfusion var inte nödvändig. Anemin gick tillbaka inom 6 veckor efter avslutad Retrovir-behandling. Övriga biverkningar och laboratorieavvikelser förekom i samma utsträckning i Retrovir- och placebogruppena.

Det är inte känt om exponering för Retrovir *in utero* och hos spädbarn medför långtidskonsekvenser.

Fall av laktacidosis, ibland med dödlig utgång, vanligen i samband med svår hepatomegali och hepatisk steatos har rapporterats i samband med användning av zidovudin (se avsnitt 4.4).

Behandling med zidovudin har associerats med förlust av underhudsfett, vilken syns mest i ansiktet och på armarna, benen och skinkorna. Patienter som får Retrovir ska regelbundet undersökas för tecken på lipoatrofi och tillfrågas om de upplevt tecken på lipoatrofi. Om sådan utveckling konstateras ska behandlingen med Retrovir inte fortsättas (se avsnitt 4.4).

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats. Emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med allmänt kända riskfaktorer, avancerad hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom: Inga andra typiska symtom har observerats efter akut överdosering av zidovudin förutom dem som angivits som biverkningar.

Behandling: Patienterna ska övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och ges adekvat understödande behandling vid behov. Hemodialys och peritonealdialys har endast begränsad effekt på elimineringen av zidovudin men ökar elimineringen av glukuronidmetaboliten. Den fortsatta behandlingen ska vara symptomatisk eller följa giftinformationscentralens rekommendationer, där sådana finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: nukleosidanaloger - ATC-kod: J05AF01

Verkningsmekanism

Zidovudin är ett antiviralt medel som är högaktivt *in vitro* mot retrovirus inklusive hiv (humant immunbristvirus).

Zidovudin fosforyleras av cellulärt tymidinkinas till monofosfatderivat (MF) i såväl infekterade som icke-infekterade celler. Fortsatt fosforylering av zidovudin-MF till difosfat (DF) och sedan vidare till trifosfatderivat (TF) katalyseras av cellulärt tymidylatkinas respektive icke-specifika kinaser.

Zidovudin-TF verkar som substrat och hämmare för viralt omvänt transkriptas. Bildningen av proviral DNA blockeras genom att zidovudin-MF införlivas i DNA-kedjan och ger upphov till att DNA-kedjan bryts. Den kompetitiva bindningen av zidovudin-TF till HI-virusets omvända transkriptas är ungefär 100 gånger större än för cellulärt DNA polymeras alfa.

Klinisk virologi

Sambandet mellan hiv:s känslighet för zidovudin *in vitro* och det kliniska svaret på behandling är fortfarande under utredning. Metoderna för undersökning av *in vitro*-känslighet har inte standardiserats och resultaten kan därför variera beroende på metodologiska faktorer.

Minskad känslighet *in vitro* för zidovudin har rapporterats för hiv-isolat från patienter som har fått långtidsbehandling med Retrovir. Tillgänglig information tyder på att frekvensen och graden av minskning av *in vitro*-känslighet är mindre uttalad vid tidig hiv-sjukdom jämfört med vid avancerad sjukdom.

Den minskade känsligheten, till följd av utveckling av zidovudinresistenta stammar, begränsar den kliniska nyttan av zidovudin som monoterapi. Resultat från studier med kliniska "endpoints" talar för att zidovudin, särskilt i kombination med lamivudin men också med didanosin och zalcitabin, signifikant minskar risken för sjukdomsprogress och mortalitet. Tillägg av en proteashämmare till kombinationen zidovudin och lamivudin har visats bidra till en ytterligare fördröjning av sjukdomsprogress samt till en ökad överlevnad jämfört med kombinationen enbart.

Den antivirala effekten *in vitro* av kombinationer av antiretrovirala medel undersöks för närvarande. Kliniska prövningar och *in vitro* studier av zidovudin i kombination med lamivudin visar att zidovudinresistenta virusisolat kan bli zidovudinkänsliga när de samtidigt utvecklar resistens mot lamivudin. Dessutom föreligger kliniska bevis för att zidovudin plus lamivudin försenar utvecklingen av zidovudinresistens hos patienter som tidigare inte fått antiretroviral behandling.

Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av zidovudin och andra antiretrovirala medel

(testade: abakavir, didanosin, lamivudin och interferon-alfa).

Resistens mot tymidinanaloger, bland andra zidovudin, är väl beskriven och uppkommer genom en stegvis ackumulering av upp till sex specifika mutationer i omvänt hiv-transkriptas vid kodon 41, 67, 70, 210, 215 och 219. Virus förvärvar fenotypisk resistens mot tymidinanaloger genom kombination av mutationer vid kodon 41 och 215 eller genom ackumulering av minst fyra av de sex mutationerna. Dessa tymidinanalogmutationer ensamma orsakar ingen höggradig korsresistens mot någon av de andra nukleosiderna, vilket medger senare användning av vilken som helst av de övriga godkända hämmarna av omvänt transkriptas.

Två mönster av multidrogeresistenta mutationer, det första karakteriserat av mutationer av omvänt hiv-transkriptas vid kodon 62, 75, 77, 116 och 151 och det andra omfattade en T69S-mutation plus en insertion av ett 6-baspar i samma position, resulterar i en fenotyp som är resistent mot zidovudin liksom mot övriga godkända hämmare av omvänt transkriptas. Vardera av dessa två mutationsmönster för multinukleosidresistens begränsar allvarligt framtida terapeutiska möjligheter.

I den amerikanska studien ACTGO76 visades att Retrovir var effektivt i att minska graden av överföring av hiv-1 mellan moder och foster (23 % infektioner för placebo jämfört med 8 % för zidovudin) vid administrering (100 mg 5 gånger dagligen) till gravida hiv-positiva kvinnor (från graviditetsvecka 14–34) och hos deras nyfödda barn (2 mg/kg var 6:e timme) fram till 6 veckors ålder. I studien '1998 Thailand CDC' som pågick under kortare tid, minskades också graden av överföring av hiv (19 % infektioner för placebo mot 9 % för zidovudin) mellan moder och foster efter att endast oralt Retrovir använts (300 mg 2 gånger dagligen) från 36:e graviditetsveckan fram till förlossningen. Dessa data, samt data från en publicerad studie som jämför olika zidovudinbehandlingar för att förhindra överföring av hiv mellan moder och foster, har visat att kort behandling av modern (från 36:e graviditetsveckan) är mindre effektivt i att minska graden av perinatal överföring av hiv än längre behandling (från och med graviditetsvecka 14–34).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vuxna:

Absorption

Zidovudin absorberas väl från tarmen och vid alla studerade dosnivåer är biotillgängligheten 60–70 %. I en bioekvivalensstudie med 16 patienter som fick zidovudintabletter 300 mg 2 gånger dagligen, var medelvärdena vid steady-state (CV %) för C_[ss]max, C_[ss]min och AUC_[ss] 8,57 (54 %) mikromolar (2,29 mikrogram/ml), 0,08 (96 %) mikromolar (0,02 mikrogram/ml) respektive 8,39 (40 %) h*mikromolar (2,24 h*mikrogram/ml).

Distribution

Studier med Retrovir givet intravenöst visar att den terminala plasmahalveringstiden i genomsnitt är 1,1 timme, totalclearance i genomsnitt 27,1 ml/min/kg samt den skenbara distributionsvolymen 1,6 l/kg.

Genomsnittlig kvot mellan zidovudinkoncentrationen i cerebrospinalvätska och plasma 2–4 timmar efter administrering till vuxna var cirka 0,5. Data tyder på att zidovudin passerar över placenta och återfinns i fostervatten och i fostrets blod. Zidovudin har också återfunnits i sperma och mjölk.

Plasmaproteinbindningen är relativt låg (34–38 %). Läkemedelsinteraktioner beroende på plasmaproteinbindning förväntas därför inte förekomma med Retrovir.

Metabolism

Zidovudin elimineras primärt genom konjugering i levern till en inaktiv glukuroniderad metabolit. En 5'-glukuronid av zidovudin är huvudmetabolit i både plasma och urin. Ungefär 50–80 % av tillförd dos utsöndras i form av denna metabolit via njurarna. 3'-amino-3'-deoxitymidin (AMT) är en metabolit av zidovudin efter intravenös tillförsel.

Eliminering

Renalt clearance av zidovudin överstiger kraftigt kreatininclearance, vilket tyder på att en betydande tubulär sekretion äger rum.

Barn:

Absorption

Den farmakokinetiska profilen för zidovudin hos barn över 5–6 månaders ålder är likartad den hos vuxna. Zidovudin absorberas väl från tarmen och vid alla studerade dosnivåer är dess biotillgänglighet 60–74 % med ett genomsnittligt värde av 65 %. C^{ss} maxnivåerna var 4,45 mikromolar (1,19 mikrogram/ml) efter en dos av 120 mg Retrovir (i lösning)/m² kroppsytta och 7,7 mikromolar (2,06 mikrogram/ml) efter dosen 180 mg/m² kroppsytta. En dos om 180 mg/m² 4 gånger dagligen till barn gav en liknande systemisk exponering (24 timmars AUC 40,0 h mikromolar eller 10,7 h mikrogram/ml) som 200 mg 6 gånger dagligen hos vuxna (40,7 h mikromolar eller 10,9 h mikrogram/ml).

Distribution

Vid intravenös dosering var den genomsnittliga terminala plasmahalveringstiden 1,5 timmar och total clearance 30,9 ml/min/kg.

Hos barn låg den genomsnittliga kvoten mellan zidovudinkoncentrationen i cerebrospinalvätska och plasma mellan 0,52 och 0,85, i prov taget 0,5–4 timmar efter tillförelse av peroral dos, och 0,87, i prov taget 1–5 timmar efter en timmes intravenös infusion. Under kontinuerlig intravenös infusion var det genomsnittliga steady state-koncentrationsvärdet för kvoten cerebrospinalvätska/plasmakoncentration 0,24.

Metabolism

Huvudmetaboliten är 5'-glukuronid. Efter intravenös dosering utsöndrades 29 % av dosen i oförändrad form i urinen och 45 % som glukuronid.

Eliminering

Renalt clearance av zidovudin överstiger kraftigt kreatininclearance, vilket tyder på en betydande tubulär sekretion.

De data som finns avseende farmakokinetiken hos nyfödda och spädbarn tyder på att glukuronideringen av zidovudin är reducerad med åtföljande ökning av biotillgängligheten, minskning av clearance och längre halveringstid hos spädbarn under 14 dagars ålder. Därefter förefaller farmakokinetiken likna den hos vuxna.

Graviditet

Zidovudins farmakokinetik har undersökts i en studie hos åtta gravida kvinnor under den tredje trimestern. Inga tecken på ackumulering sågs under graviditetens gång. Farmakokinetiken av zidovudin var likartad den hos icke-gravida vuxna. Plasmakoncentrationen av zidovudin hos det nyfödda barnet var ungefär likartad den hos modern under förlossningen vilket är förenligt med passiv transmission av läkemedlet över placentan.

Äldre personer

Inga specifika data avseende zidovudins farmakokinetik hos äldre finns tillgängliga.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion var skenbart clearance för zidovudin efter oral administrering ungefär 50 % av den som rapporterades för friska individer med normal njurfunktion. Hemodialys och peritonealdialys har ingen signifikant effekt på eliminationen av zidovudin medan eliminationen av den inaktiva glukuronidmetaboliten ökar (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade data avseende zidovudins farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Inga hållpunkter för mutagenicitet har observerats vid Ames-test. Zidovudin var svagt mutagent vid test på muslymfoceller och var positivt i ett celltransformationstest *in vitro*. Klastogena effekter (kromosomskador) observerades i en *in vitro*-studie på humana lymfocyter och i mikronukleusstudier *in vivo* med upprepade perorala doser till råttor och möss. En cytogenetisk studie *in vivo* på råttor har inte påvisat några hållpunkter för kromosomskada. En studie på perifera blodlymfocyter från 11 aids-patienter visade en högre frekvens av kromosombrott hos de patienter som erhöll Retrovir än hos dem som inte fick sådan behandling. En pilotstudie visade att zidovudin inkorporeras i DNA i kärnan på leukocyter hos vuxna, inklusive gravida kvinnor, som tar zidovudin för behandling av hiv-1-infektion, eller för att förhindra virustransmission från mor till barn. Zidovudin inkorporerades också i DNA i leukocyter från navelsträngsblod hos spädbarn till zidovudinbehandlade mödrar. I en transplacentär genotoxicitetsstudie på apor jämfördes zidovudin enbart med kombinationen zidovudin och lamivudin vid exponering som motsvarar den hos människan. Studien visade att foster som exponerades *in utero* för kombinationen upprätthöll en högre grad av inkorporering av nukleosid-DNA i ett flertal organ och visade belägg för ökad telomerförkortning, jämfört med de apfoster som enbart exponerats för zidovudin. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Karcinogenicitet

I orala karcinogenicitetsstudier av zidovudin på möss och råttor observerades sent uppkomna vaginala epiteliala tumörer. En efterföljande intravaginal karcinogenicitetsstudie bekräftade hypotesen att de vaginala tumörerna var resultatet av en lokal långtidsexponering av gnagarens vaginala epitelium för höga koncentrationer av ometaboliserat zidovudin i urin. Inga andra läkemedelsrelaterade tumörer observerades hos något av könen för de aktuella djurslagen.

Ytterligare två transplacentära karcinogenicitetsstudier har genomförts på möss. I en studie, utförd av US National Cancer Institute, gavs zidovudin i maximalt tolererade doser till dräktiga möss från dag 12–18 av dräktigheten. Ett år postnalt fann man en ökning av incidensen för tumörer i lunga, lever och i den kvinnliga reproduktionskanalen hos avkomman som exponerats för den högsta dosnivån (420 mg/kg kroppsvikt).

I en andra studie gavs möss zidovudin i doser på upp till 40 mg/kg under 24 månader med inledd prenatal exponering från dag 10 av dräktigheten. Behandlingsrelaterade fynd begränsades till sent uppkomna vaginala epiteliala tumörer som sågs i likartad incidens och från samma tidpunkt som i den tidigare redovisade standardmässigt utförda orala karcinogenicitetsstudien. Den andra studien gav således inga bevis för att zidovudin har en transplacentär karcinogen verkan.

Konklusionen är att den ökade incidensen tumörer i den första transplacentära karcinogenicitetsstudien representerar en teoretisk risk, medan minskad risk för maternell överföring av hiv till det oinfekterade barnet vid användning av zidovudin klart har visats.

Reproduktionstoxikologi:

Studier på dräktiga råttor och kaniner som fick zidovudin peroralt i doser på upp till 450 respektive 500 mg/kg/dag under större delen av organogenesen visade inga tecken på teratogenicitet. Det förelåg dock en statistiskt signifikant ökad tillbakabildning av foster hos råttor som fick 150 till 450 mg/kg/dag och hos kaniner som fick 500 mg/kg/dag.

I en senare, fristående studie fann man att råttor som fick en dos om 3 000 mg/kg/dag, vilket är nära medianvärdet för den perorala letala dosen (3 683 mg/kg), drabbades av uttalad maternell toxicitet. Dessutom påvisades en ökning av incidensen för fetala missbildningar. Dock observerades ingen teratogenicitet vid lägre doser (600 mg/kg/dag eller mindre) i denna studie.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

kärna:

majsstärkelse
mikrokristallin cellulosa
natriumstärkelseglykolat
magnesiumstearat

hölje:

titandioxid (E171)
gelatin
indigokarmin (E132)

tryckbläck: (tryckbläck opacode 10A1 black eller 10A2 black):

shellack
svart järnoxid E172
propylenglykol
ammoniumhydroxid, 28 % (endast i svart tryckbläck opacode 10A1)
stark ammoniumlösning (endast i svart tryckbläck opacode 10A2)
kaliumhydroxid (endast i svart tryckbläck opacode 10A2)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium blisterförpackning med 40 kapslar

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10417

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.2.1991

Datum för den senaste förnyelsen: 20.3.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.8.2022

Mer information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats <http://www.fimea.fi/>.