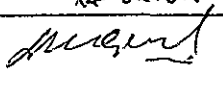


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Retrovir капсули.
Retrovir перорален разтвор.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	И-5655 / И-5657
разрешение за употреба №	12-02-02
628/25.06.2002	

2. Количествен и качествен състав

- Всяка капсула Retrovir съдържа по 100 mg zidovudine.
- Всеки 5 ml от Retrovir перорален разтвор съдържат 50 mg zidovudine.

3. Лекарствена форма

- Капсули от 100 mg -
Твърди желатинови капсули, с матово бяло покритие.
- Разтвор перорален -
Прозрачен бледожълт перорален разтвор, с аромат на ягоди, без захар, съдържащ 50 mg zidovudine в 5 ml.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Retrovir капсули и перорален разтвор в комбинация с други антиретровирусни продукти са показани за лечение на инфекция, причинена от Human Immunodeficiency Virus (HIV) при деца и възрастни.

Retrovir се използва при HIV-позитивни бременни жени и новородени, като намалява утероплацентарното предаване на вируса. (виж 4.6.)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка при възрастни и юноши над 12 години:

Препоръчана доза Retrovir в комбинация с други антиретровирусни продукти е 500 - 600 mg на 24 часа, в два или три приема.

В предишни изследвания са прилагани дози от ≥ 1000 mg, в няколко приема. Ефективността на дози по-ниски от 1000 mg дневно, за лечение или профилактика на HIV-свързаните неврологични смущения все още не е установена.

Дозировка при деца:

Възраст над 3 месеца до 12 години:

Препоръчана доза Retrovir в комбинация с други антиретровирусни продукти е 360 до 480 mg/m² на 24 часа, в 3 или 4 приема.

Ефективността на лечението или профилактиката на HIV-свързаните неврологични смущения при дози по-ниски от 720 mg/m² на 24 часа (180 mg/m² на 6 часа) не е установена.

Максималната доза не трябва да надвишава 200 mg на 6 часа.

Възраст под 3 месеца:

Няма достатъчно информация за подходящата доза и ефекта от лечение на тази възраст (виж 5.2).



Дозировка за профилактика на утеро-плацентарната трансмисия на вируса:
Следният дозов режим е доказал ефикасността си при лечението (виж 4.6):

Клинично изпитване ACTG076:

Препоръчана доза Retrovir при бременни, след 14 гестационна седмица е 500 mg/24h (100 mg 5 пъти дневно) перорално, до започване на раждането.

По време на изгонването и раждането да се приложи Retrovir 2 mg/kg телесно тегло през 1 час, последвано от продължителна i.v. инфузия от 1 mg/kg/h до клампиране на пъпната връв.

На новороденото се прилага Retrovir в доза 2 mg/kg, перорално, на 6 часа, като се започне от 12 час след раждането и се продължи до 6 седмица. При невъзможност за перорално приложение, може да се назначи интравенозно Retrovir, в доза 1,5 mg/kg, на перфузор за 30 минути, на всеки 6 часа.

Клинично изпитване Thailand - Centers for Disease Control (CDC):

Препоръчана доза Retrovir за бременни след 36 гестационна седмица е 300 mg Retrovir перорално два пъти дневно до начало на раждането и 300 mg перорално на всеки 3 часа от началото на изгонването до раждането.

Дозировка при бъбречно увреждане:

При пациенти с тежко бъбречно увреждане са подходящи дози от 300 - 400 mg. Клиничният отговор и промените в хематологичните показатели може да наложат промяна на дозата в някои случаи. Хемодиализата и перитонеалната диализа нямат особен ефект върху елиминирането на zidovudine, но ускоряват елиминирането на метаболита глюкуронид. Препоръчаната доза при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, които са на хемо- или перитонеална диализа, е 100 mg на всеки 6 до 8 часа (вж. 5.2).

Дозировка при чернодробно увреждане:

Може да настъпи кумулиране на zidovudine при пациенти с цироза поради забавения процес на глюкуролиране. Може да се наложи корекция на дозата, но тъй като е налице само ограничена информация, не могат да се направят точни препоръки. При невъзможност за определяне на плазмените нива на zidovudine, се препоръчва: наблюдение на пациента за прояви на непоносимост; промяна на дозата и/или увеличаване на интервала между приемите.

Промени в дозата при пациенти с хематологични нежелани реакции

Препоръчва се редуциране на дозата или спиране на лечението при спадане стойностите на хемоглобин между 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) и 9 g/dl (5,59 mmol/l) или спадане броя на неутрофилите между $0,75 \times 10^9/l$ и $1,0 \times 10^9/l$ (вж 4.3. и 4.4).

Дозировка при пациенти в напреднала възраст:

Не са провеждани изследвания на фармакокинетиката на zidovudine при пациенти на възраст над 65 години и няма данни конкретно за тази възрастова група. Но тъй като в тази възрастова група се препоръчват специални грижи поради възрастово обусловеното влошаване на бъбречната функция и хематологичните параметри, се препоръчва наблюдение на пациентите преди и по време на лечението с Retrovir.

4.3. Противопоказания

Продуктът е противопоказан за лечение при пациенти със свръхчувствителност към zidovudine или към някоя от съставките.

Retrovir да не се прилага при брой на неутрофилите под $0.75 \times 10^9/l$, и при ниско хемоглобиново съдържание - под 7.5 g/dl или 4.65 mmol/l (вж. 4.4).



4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Да се обръща специално внимание при пациенти, приемащи едновременно други лекарства.

Лечението не предпазва от трансмисия на HIV при сексуални контакти или заразяване по кръвен път. Вземането на подходящи предпазни мерки трябва да продължи.

Retrovir не лекува HIV инфекцията. При пациентите остава риск от развитие на заболявания, свързани с имунната недостатъчност, включващи опортюнистични инфекции и неоплазии. Продуктът снижава риска от опортюнистични инфекции, но данните за развитие на неоплазии, напр. лимфоми, са ограничени. Наличните данни сочат, че рискът за развитие на лимфоми при пациенти, лекувани за напреднало HIV-заболяване, е подобен на този при нелекувани пациенти. Ефектът от продължително лечение, по отношение развитието на лимфом при пациенти в начален стадий на заболяването, не е установен.

На бременните, които ще приемат Retrovir по време на бременността за профилактика предаването на HIV на новородените, трябва да бъде обяснено, че в някои случаи Retrovir може да не предотврати трансмисията на вируса.

Хематологични реакции:

- анемия (обикновено се наблюдава след 6 седмици от лечението, но понякога и по-рано)

- неутропения (обикновено след 4 седмици, но понякога и по-рано)

- левкопения (обикновено вследствие на неутропения)

Тези реакции се очакват при пациенти, лекувани с Retrovir в напреднал стадий на заболяването, по-често при малки регенераторни костномозъчни резерви преди лечението, както и при дози надвишаващи 1200-1500 mg/24 h.

Хематологичните параметри трябва да се проследяват внимателно. При пациентите с напреднало симптоматично HIV-заболяване в най-общия случай се препоръчва изследване на кръвната картина най-малко на всеки две седмици през първите 3 месеца на лечението и най-малко един път месечно след това. При пациентите в начална фаза на HIV-заболяването (когато костномозъчният резерв е общо взето добър) хематологичните нежелани реакции не са чести. В зависимост от общото състояние на пациента изследванията на кръвната картина може да се извършват по-рядко, например на всеки 1 - 3 месеца.

При спадане на хемоглобина между 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) и 9 g/dl (5,59 mmol/l) или ако броят на неутрофилите спадне между $0,75 \times 10^9/l$ и $1,0 \times 10^9/l$, дневната доза може да се намали. Приемът на намалена доза продължава до връщане на хематологичните показатели в референтни граници. Възстановяването се улеснява и чрез кратко спиране на лечението за 2 до 4 седмици. След това може да се назначи ниска доза Retrovir. При тежка анемия намаляването на дозите може да се съчетае с хемотрансфузии (вж.4.3).

Лактатна ацидоза/тежка хепатомегалия със стеатоза:

При лечение на HIV инфекция с антиретровирусни нуклеозидни аналози самостоятелно или в комбинация, вкл. zidovudine, са описани случаи на лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза, в някои случаи завършили фатално. Най-често те са били при жени. Необходимо е повишено внимание по време на лечение с Retrovir, особено при наличие на чернодробно заболяване. Лечението с Retrovir трябва да се прекрати при клинични или лабораторни данни за лактатна ацидоза или хепатотоксичност.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Zidovudine се елиминира основно чрез чернодробна конюгация до неактивен глюкуронид. Лекарства със същия път на елиминиране могат да повлияят метаболитизма на zidovudine. Списъкът на взаимодействията тук по-долу не трябва да се счита изчерпателен, но



тези взаимодействия са представителни за класовете лекарства, при които трябва да се подхожда с внимание.

Lamivudine:

Наблюдава се леко повишение на C_{max} (28 %) за zidovudine, когато е приет едновременно с lamivudine, докато AUC не се променя съществено. Zidovudine не повлиява фармакокинетиката на lamivudine.

Phenytoin:

При лечение с Retrovir се установяват ниски плазмени нива на phenytoin, като при един болен са наблюдавани високи нива. Плазмените нива на phenytoin трябва да се следят внимателно при едновременен прием на двата продукта.

Probenecid:

Probenecid забавя глюкуронизирането, като по този начин удължава времето на плазмено полуелиминиране и площта под кривата (AUC) за zidovudine. Бъбречната екскреция на глюкуронида (а вероятно и на zidovudine) са забавени в присъствието на probenecid.

Ribavirin:

Нуклеозидният аналог ribavirin неутрализира противовирусната активност на zidovudine в условия *in vitro*. Едновременният прием на двата продукта трябва да се избягва.

Rifampicin:

Rifampicin, приложен едновременно, снижава AUC на zidovudine с $48 \% \pm 34 \%$. Не е ясно клиничното значение на този факт.

Stavudine: Zidovudine може да инхибира интрацелуларното фосфорилиране на stavudine при едновременна употреба на двата лекарствени продукта. Затова не се препоръчва приложението на stavudine едновременно със zidovudine

Miscellaneous:

Лекарства като aspirin, codeine, morphine, indomethacin, ketoprofen, naproxen, oxazepam, lorazepam, cimetidine, clofibrat, dapsone и isoprinosine, могат да променят метаболизма на zidovudine, чрез конкурентно инхибиране на глюкуронизирането или директно инхибиране на хепаталния микрозомален метаболизъм. При хронично лечение с тези продукти трябва да се обсъдят възможните лекарствени взаимодействия.

Рискът от развитие на нежелани лекарствени реакции към zidovudine нараства при едновременно лечение с потенциално нефротоксични или миелосупресивни медикаменти (например pentamidine, dapsone, pyrimethamine, co-trimoxazole, amphotericin, flucytosine, gancyclovir, interferon, vincristine, vinblastine и doxorubicin), особено при лечение на остри състояния. При необходимост от едновременен прием на тези продукти и zidovudine, трябва да се проследяват бъбречната функция и хематологичните показатели, и ако е необходимо дозата на някой от тях може да се намали.

Лечението със zidovudine не изключва възможността от развитие на опортюнистични инфекции. За да се избегнат тези случаи може едновременно да се приложи профилактична антимикробна терапия. Тази профилактика включва co-trimoxazole, pentamidine aerosol, pyrimethamine, aciclovir. Ограничените данни от клиничните изпитвания не показват значимо увеличаване на риска от нежелани реакции към Retrovir при прием едновременно с тези продукти.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Zidovudine преминава през хематоплацентарната бариера при човека вж. (5.2).



Съществуват ограничени данни за употреба на zidovudine по време на бременност. До 14 гестационна седмица лекарството може да се приема, само ако очакваните ползи за майката надвишават възможните рискове за плода (виж 5.3).

Утеро-плацентарна трансмисия:

Данните от ACTG076 сочат, че употребата на Retrovir при бременни след 14 гестационна седмица, с последващо лечение и на новородените, значително намалява утеро-плацентарната трансмисия на HIV (8 % инфектирани в сравнение с плацебо - 23 %). Пероралната терапия с Retrovir при тези изпитвания е започнала между 14 и 34 гестационна седмица и е продължила до раждането. По време на изгонването и раждането Retrovir е прилаган интравенозно. Новородените са приемали Retrovir перорално до 6 седмица. При невъзможност за перорално приложение при новородени продуктът е прилаган интравенозно.

Според изпитване Thailand CDC(1998), приемът само на Retrovir перорално, от 36 гестационна седмица до раждането, значително намалява утеро-плацентарната трансмисия на вируса (9 % инфектирани в сравнение с плацебо – 19 %). При това изпитване новородените не са били кърмени.

Не е установено дали приложението на Retrovir *in utero* и след раждането има късни последствия. Установените канцерогенност и мутагенност при животни, не позволяват да се изключи канцерогенния риск при човека (вж. 5.3). Не е ясно значението на описаните данни за инфектирани и неинфектирани новородени, лекувани с Retrovir. Бременни, желаещи да приемат Retrovir по време на бременността, трябва да бъдат информирани относно тези данни.

Кърмене:

За избягване предаването на HIV специалистите препоръчват по възможност родилките, инфектирани с HIV да не кърмят. След прием на единична доза 200 mg zidovudine, от инфектирани с HIV жени, средната плазмена концентрация е подобна на тази в кърмата и серума. Тъй като zidovudine и вируса преминават в кърмата, препоръчва се родилките, приемащи Retrovir, да не кърмят.

Фертилитет:

Няма данни за ефект на Retrovir върху фертилитета при жената. При мъжа няма данни Retrovir да променя броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания. От фармакологичните данни не могат да се предвидят подобни ефекти. Способността за извършване на тези дейности зависи от състоянието на болния и реакцията на неговия организъм към Retrovir.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са подобни при деца и възрастни. Следните събития се описват при лечение с Retrovir. Те могат да се появят при лечението на HIV-заболяването с Retrovir в комбинация с други лекарства или да са резултат от хода на болестта. Поради сложността на протичането на болестния процес, трудно може да се оцени връзката между приема на Retrovir и тези събития. Препоръчва се редуциране на дозата или спиране на лечението в следните случаи:

Сърдечносъдова система:

Кардиомиопатия

Храносмилателна система:

Гадене, повръщане, пигментации по лигавицата на устната кухина, коремна болка, диспептичен синдром, анорексия, диария и метеоризъм.



Хематологични:

Анемия (може да се наложи хемотрансфузия), неутропения, левкопения и апластична анемия. Тези реакции са по-чести при прием на по-високи дози (1200-1500 mg/24 h) и при пациенти с напреднала форма на HIV-заболяването (особено при силно намален костномозъчен резерв преди лечението) и особено при пациенти с брой на клетките CD4+ под 100/mm³. В тези случаи може да се наложи редуциране на дозата или преустановяване на лечението (виж. 4.4). Честотата на неутропения също е повишена при пациенти с ниски стойности на неутрофилите, хемоглобина и серумни нива на витамин B₁₂ в началото на лечението с Retrovir.

Тромбоцитопения, панцитопения с костномозъчна хипоплазия и смущение в еритропоезата.

Черен дроб/панкреас:

Чернодробни нарушения като тежка хепатомегалия със стеатоза, повишени нива на чернодробните ензими и билирубина, панкреатит.

Обмяна и ендокринна система:

Лактатна ацидоза, без да е налице хипоксемия.

Двигателна система:

Миалгия, миопатия.

Неврологични и психиатрични нежелани реакции:

Главоболие, световъртеж, безсъние, парестезия, сомнолентност, забавяне в мисловния процес, конвулсии, тревожност, депресия.

Дихателна система:

Диспнея, кашлица.

Кожа:

Пигментации по ноктите и кожата, обрив, уртикария, сърбеж, изпотяване.

Други:

Често уриниране, извратен вкус, повишена температура, неразположение, генерализирана болка, втрисане, гърдна болка, грипоподобен синдром, гинекомастия, астения.

Натрупаните от плацебо-контролирани и отворени изпитвания данни показват, че честотата на поява на гадене, както и на другите често докладвани нежелани събития значително намалява след първите седмици на прием на Retrovir.

Нежелани лекарствени реакции при терапия с Retrovir за ограничаване на утеро-плацентарната трансмисия на вируса:

По време на плацебо-контролираното изпитване (ACTG076) е установена добра поносимост при бременни жени към Retrovir в дозите, препоръчани за тази индикация. Клиничните нежелани събития и лабораторните отклонения са подобни в групите, лекувани с Retrovir или плацебо.

По време на същото изпитване е установено, че хемоглобиновите концентрации при новородени, лекувани с Retrovir, са гранично по-ниски в сравнение с плацебо, но това не налага хемотрансфузия. Анемията преминава 6 седмици след спиране на лечението. Другите клинично проявени нежелани събития и лабораторни отклонения са били подобни в групите, лекувани с Retrovir или плацебо. Късни последствия от терапията с Retrovir *in utero* и върху новороденото не са установени.



4.9. Предозиране

Симптоми:

При остро предозиране не се установяват специфични симптоми или белези, освен изброените като нежелани реакции - главоболие, повръщане, умора и много рядко хематологични промени. Описан е един случай на неопределено количество приета доза zidovudine, с плазмени нива на zidovudine 16 пъти по-високи от терапевтичните, но без ранни хематологични, биохимични и клинични промени.

Лечение:

Пациентите да се наблюдават за прояви на токсичност (виж. 4.8), като може да се назначи подходяща поддържаща терапия.

Хемодиализата и перитонеалната диализа имат ограничено значение за елиминирането на zidovudine, но улесняват елиминирането на метаболита глюкуронид.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група - нуклеозиден аналог. АТС код - J05A F01

Механизъм на действие: Zidovudine е антивирусен агент, високоактивен в условия *in vitro* спрямо ретровируси, в това число и срещу човешкия имунодефицитен вирус (HIV), причинител на заболяването СПИН.

Zidovudine се фосфорилира в здрави и инфектирани клетки до монофосфат от клетъчната тимидинкиназа. Последващо фосфорилиране до дифосфат и трифосфат се катализира съответно от клетъчните тимидилаткиназа и неспецифични кинази.

Zidovudine-TP е едновременно инхибитор и субстрат на вирусната обратна транскриптаза. По-нататъшното формиране на про-вирусна ДНК верига е блокирано от включването на zidovudine-TP във веригата с последващо прекъсване на веригата.

Конкурентното инхибиране на вирусната обратна транскриптаза от zidovudine-TP е около 100 пъти по-високо, отколкото за клетъчната ДНК α -полимераза.

Вирусология:

Връзката между чувствителността на HIV към zidovudine в условия *in vitro* и клиничния отговор към лечението все още е обект на проучвания. Тестовете за чувствителност в условия *in vitro* не са стандартизирани, като резултатите могат да варират. Причина за това може да са различните методологични фактори.

От пациенти на продължителна терапия с Retrovir се изолират щамове с понижена чувствителност към zidovudine *in vitro*. Данните показват, че честотата и степента на загуба на чувствителност *in vitro*, са много по-ниски при лечение в началните стадии на заболяването.

Ползата от монотерапия се ограничава от отслабването на чувствителността и развитието на zidovudine резистентни щамове. Проведени са изследвания на ефекта от комбинацията на zidovudine и lamivudine в условия *in vitro*. Резултатите показват, че zidovudine-резистентните щамове на вируса стават zidovudine-чувствителни, когато едновременно развият резистентност към lamivudine. Клинични доказателства сочат, че комбинацията на lamivudine със zidovudine *in vivo*, забавя развитието на резистентни щамове на вируса към zidovudine при начална антиретровирусна терапия.

Zidovudine има адитивен или синергичен ефект в комбинация с други анти-HIV продукти, напр. lamivudine, didanosine и α -interferon, инхибирайки репликацията на HIV в клетъчни култури.

In-vitro изследванията показват, че тройните комбинации на нуклеозидни аналози или на два нуклеозидни аналога и протеазен инхибитор, са по-ефективни в инхибирането на



цитопатичния ефект на HIV-1, от терапията с един или два продукта.

Профилактика след инфектиране:

Съществуват международни препоръки (Centre for Disease Control and Prevention - 06 1998), съгласно които при контакт с HIV-инфектирана кръв, напр. при убождане с игла, трябва да се приложи незабавно комбинация от Retrovir и Erivir, в рамките на 1 до 2 часа след инцидента. В случаи с повишен риск трябва да се включи и протеазен инхибитор. Препоръчително е антиретровирусната профилактика да продължи 4 седмици. Не са провеждани контролирани клинични изпитвания за ефикасността на постекспозиционната профилактика и данните за ефекта от нея са ограничени. Сероконверсия може да се появи независимо от незабавното приложение на антиретровирусни агенти.

5.2: Фармакокинетични свойства

Възрастни:

Zidovudine се резорбира добре в червата с бионаличност 60-70 % при всички изследвани дози. При клинично изпитване фаза 1, средната максимална равновесна концентрация ($C[ss]_{max}$) и минималната плазмена концентрация ($C[ss]_{min}$) след перорален прием на Retrovir разтвор в дози 5mg/kg на 4 часа са съответно 7,1 и 0,4 μM (или 1,9 и 0,1 $\mu g/ml$) (Blum et al, 1988). При изследване на биоеквивалентност, средната $C[ss]_{max}$ и $C[ss]_{min}$, след перорален прием на Retrovir капсули в доза 200 mg на 4h, са съответно 4,5 μM (1.2 $\mu g/ml$) и 0,4 μM (0.1 $\mu g/ml$).

Средното време на плазмено полуелиминиране след интравенозно приложение на Retrovir е 1,1h, средният клирънс 27,1 ml/min/kg и обем на разпределение 1,6 l/kg. Бъбречният клирънс на zidovudine надвишава този на креатинина, което е белег за значителна тубулна секреция.

Главният метаболит на zidovudine в плазмата и урината е 5'-глюкуронид. Той представлява около 50-80 % от приетата доза и се екскретира с урината. 3'-амино-3'-деокситимидин (AMT) е друг метаболит на zidovudine, и се открива след интравенозно приложение.

Деца:

При деца на възраст над 5-6 месеца фармакокинетиката е подобна на тази при възрастни. Zidovudine се резорбира добре и при всички изследвани дози има бионаличност 60-74 %, средно 65 %. Нивата на $C[ss]_{max}$ са 4,45 μM (1.19 $\mu g/ml$), при доза 120 mg/m² Retrovir сироп и 7,7 μM (2.06 $\mu g/ml$), при 180 mg/m².

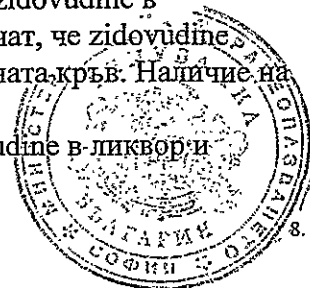
При интравенозно приложение средното плазмено време на полуелиминиране и общия клирънс са съответно 1,5 h и 30,9 ml/min/kg. Главен метаболит е 5'-глюкуронид. След интравенозно приложение се откриват непроменени 29 % от приетата доза и 45 % под формата на глюкуронид. Бъбречният клирънс на zidovudine значително надвишава този на креатинина, което е белег за значителна тубулна секреция.

Съществуват ограничени данни за фармакокинетиката на zidovudine при новородени и бебета. Те показват намалено глюкуронизиране, което води до повишена бионаличност, забавен клирънс и удължено време на плазмено полуелиминиране за бебета под 14-дневна възраст. След тази възраст фармакокинетиката е подобна на тази при възрастни. -

Разпределение:

При възрастни средното съотношение между концентрациите на zidovudine в ликвор/плазма 2 до 4 часа след приема е приблизително 0,5. Данните сочат, че zidovudine преминава през плацентата, открива се в амниотичната течност и феталната кръв. Наличието на zidovudine е установено и в спермата и кърмата.

При деца средното съотношение между концентрациите на zidovudine в ликвор и



плазма е 0,52 - 0,85, определено по време на перорална терапия 0,5 - 4 часа след приема и 0,87, определено по време на интравенозна терапия 1-5 часа след едночасова инфузия.

По време на продължителна интравенозна инфузия съотношението на средните равновесни (steady-state) концентрации в ликвор/плазма е 0,24.

Свързването с плазмените протеини е сравнително ниско (34 - 38 %) и лекарствени взаимодействия, свързани с изместване от мястото на свързване не се очакват.

Бъбречно увреждане:

Максималната плазмена концентрация на zidovudine при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност е с 50 % по-висока от тази при здрави лица. Системната експозиция (площ под кривата концентрация-време за zidovudine), е повишена със 100 %. Времето на полуелиминиране не се променя значимо. При бъбречна недостатъчност е налице значително кумулиране на главния метаболит глюкуронид, но това не води до прояви на токсичност. Хемодиализата и перитонеалната диализа нямат особен ефект върху елиминирането на zidovudine, но ускоряват елиминирането на метаболита глюкуронид (вж. 4.2).

Чернодробно увреждане:

Може да настъпи кумулиране на zidovudine при пациенти с цироза, поради намаленото образуване на глюкуроонид. Може да е необходимо намаляване на дозата. Поради ограничените данни, обаче, не е възможно да се дадат точни препоръки (вж. 4.2).

Пациенти в напреднала възраст:

Фармакокинетиката на zidovudine при пациенти на възраст над 65 години не е проучвана.

Фармакокинетика при бременни:

Проведени са проучвания върху фармакокинетиката на zidovudine при 8 бременни по време на последния триместър. Не се доказва кумулиране на лекарството. Фармакокинетиката е подобна на тази при небременни възрастни. Тъй като zidovudine преминава пасивно хематоплацентарната бариера, плазмените концентрации на zidovudine в плода при раждането са били практически еднакви с тези на майката.

Биоеквивалентност:

При пациенти, инфектирани с HIV и лекувани с Retrovir е установена биоеквивалентност на 300 милиграмовата таблетка спрямо 250 милиграмовата капсула след постигане на равновесна (steady-state) концентрация и при адаптиране спрямо дозата. Поради независимост на фармакокинетиката на zidovudine от дозата при многократен перорален прием 200 милиграмовата таблетка Retrovir с идентичен на 300 милиграмовата състав също може да бъде приета за биоеквивалентна на 250 милиграмовата капсула след адаптиране на дозата.

При пациенти пероралният разтвор Retrovir е биоеквивалентен на капсулите по отношение на площта под кривата концентрация/време (AUC). Резорбцията на пероралния разтвор е гранично по-бърза от тази на капсулите, като средното време за достигане на максимални концентрации е съответно 0,5 и 0,8 часа. Средните стойности на C_[ss]max, при доза от 200 mg, са съответно 5,8 μM (1,55 μg / ml) за перорален разтвор и 4,5 μM (1,2 μg/ml) за капсули. Тези данни са получени от приложението на US сироп Retrovir, но могат да се отнесат и за Retrovir разтвор перорален.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност:

При проведенният Ames тест не се установява мутагенност. Zidovudine проявява слаби мутагенни свойства в изследвания в миша лимфомна клетъчна линия и при изследване *in vitro*



за клетъчна трансформация. Кластогенен ефект се наблюдава при човешки лимфоцити *in vitro* и в микронуклеус изследвания при многократно перорална доза при плъхове и мишки *in vivo*. Цитогенетичното изследване *in vivo* при плъхове не доказва хромозомни промени. Проведено е изследване на лимфоцити от периферна кръв на 11 болни от СПИН. Установява се повишена честота на хромозомни аберации при лекувани с Retrovir, в сравнение с нелекувани. Клиничното значение на тези факти не е ясно.

Канцерогенност:

При изследвания с мишки и плъхове с перорално приложение се установяват късно развиващи се вагинални епителни тумори. Развитие на друг тип тумори, свързани с приложението на zidovudine, не се установява при двата пола в двата вида. Последващо изследване за канцерогенност с интравагинално приложение е потвърдило хипотезата, че вагиналните епителни тумори, се дължат на продължителната локална експозиция на вагиналния епител на високи концентрации на неметаболизиран zidovudine, отделен с урината. Не е изяснена прогностичната стойност на тези данни по отношение на канцерогенността за човека и съответно клиничното значение на резултатите.

Проведени са 2 трансплацентарни изследвания по отношение на канцерогенезата при мишки. Според едно от тях на US National Cancer Institute, zidovudine, приложен в максимално поносимата доза на бременни мишки между 12 и 18 гестационна седмица, се приема добре. При поколението, подложено на най-високата доза - 420 mg/kg телесна маса 1 година след раждането, се установява нарастване броя на туморите на белия дроб, на черния дроб и на половата система на женските плодове.

При второто изследване е прилаган zidovudine на мишки в дози до 40 mg/kg в продължение на 24 месеца като се започне от 10 гестационен ден. Свързаните с лечението находки се ограничават до късно развиващи се вагинални епителни тумори, които се наблюдават с подобна честота и време на настъпване, както и при стандартното изследване за канцерогенност при перорален прием. Така, това второ изследване доказва, че zidovudine не действа като трансплацентарен канцерогенен фактор.

Заклучението е, че резултатите от първото изследване представят хипотетичния риск за трансплацентарна канцерогенност, докато намаляването на риска от утероплацентарна инфекция с HIV чрез приложение на Retrovir при бременни е добре доказано.

Репродуктивна токсикология: Изследвания при бременни плъхове и зайци със zidovudine показват повишена честота на ранна ембрионална смърт. Друго изследване при плъхове установява, че дозировки, много близки до средната летална доза причиняват повишаване честотата на феталните малформации. При по-ниски дози не се наблюдава тератогенност.

Фертилитет:

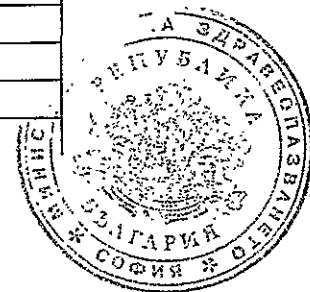
Продуктът не влияе върху мъжкия или женски фертилитет при изследване на плъхове.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества.

- Retrovir капсули:

Помощни вещества	Количество в една капсула
Starch	82,8 mg
Cellulose microcrystalline	34,5 mg
Sodium starch glycollate	11,5 mg
Magnesium stearate	1,2 mg



<i>Филмово покритие:</i>	
Titanium dioxide	1,350 mg
Gelatin	
Indigo carmine	0,115 mg
Polysorbate 80	
Black iron oxide	0,175 mg

- Retrovir разтвор перорален:

Помощни вещества	Количество в 5 ml разтвор
Hydrogenated glucose solution	3,2 mg
Glycerol	500,0 mg
Citric acid	17,5 mg
Sodium benzoate	10,0 mg
Saccharin sodium	10,0 mg
Strawberry flavour 500286E PFW	37,5 µl
White sugar flavour 3112044 QUEST	12,5 µl
Purified water	До 5,0 ml

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

- Retrovir 100 mg капсули - 5 години
- Retrovir перорален разтвор - 2 години

6.4. Специални условия за съхранение

- Retrovir 100 mg капсули:

Да се съхранява при температура под 30 °C. Да се съхранява на сухо място. Да се пази от директна слънчева светлина.

- Retrovir перорален разтвор:

Да се съхранява при температура под 30 °C

6.5. Данни за опаковката

- Retrovir 100 mg капсули: матова стъклена бутилка, съдържаща 100 капсули.
- Retrovir перорален разтвор: матова стъклена бутилка от 200 ml с метална капачка на винт с найлонов уплътнител и 10 милилитрова пластмасова спринцовка за перорални продукти с капачка. Преди употреба спринцовката трябва да се постави в гърлото на бутилката и затвори с приложената пластмасова капачка.

6.6. Препоръки при употреба

Не са необходими



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, UK

Производители

- Retrovir 100 mg капсули:

T/A GlaxoWellcome Operations
The Wellcome Foundation Ltd.
Temple Hill, Dartford, Kent,
United Kingdom, DA1 5AH

- Retrovir перорален разтвор:

T/A GlaxoWellcome Operations
The Wellcome Foundation Ltd.
Temple Hill, Dartford, Kent,
United Kingdom, DA1 5AH

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

- Retrovir 100mg капсули - 28 април 1988
- Retrovir перорален разтвор - 17 май 1994

10. Дата на частична (актуализация) на текста

GCT iss № 18, 05/11/2001

