

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Retrovir καψάκια σκληρά 250 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg ζιδοβουδίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια σκληρά:

Καψάκια από σκληρή ζελατίνη με αδιαφανές γαλάζιο κάλυμμα και αδιαφανές λευκό σώμα και μία κεντρική ταινία βαθέος κυανού χρώματος στην οποία είναι τυπωμένα τα διακριτικά "WELLCOME" "250" και ο κωδικός H2F.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Οι από του στόματος μορφές Retrovir ενδείκνυνται σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία για ασθενείς ενήλικες και παιδιά με λοίμωξη από τον ιο της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου HIV.

Η χημειοπροφύλαξη με Retrovir ενδείκνυται για χρήση σε HIV οροθετικές εγκύους γυναίκες (πάνω από 14 εβδομάδες κύησης) για την πρόληψη της μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο έμβρυο και την πρωτογενή προφύλαξη από την HIV λοίμωξη των νεογέννητων βρεφών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Retrovir πρέπει να συνταγογραφείται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV.

Δοσολογία σε ενήλικες και εφήβους βάρους τουλάχιστον 30 kg: Η συνήθης συνιστώμενη δόση του Retrovir σε συνδυασμό με άλλους αντι-ρετροϊκούς παράγοντες είναι 250 mg ή 300 mg δύο φορές την ημέρα.

Δοσολογία σε παιδιά:

Υπάρχουν διαθέσιμα για παιδιατρική χρήση καψάκια Retrovir 100 mg και πόσιμο διάλυμα Retrovir 100 mg/10 ml.

Βάρος (kg)	Το πρωί	Το βράδυ	Ημερήσια δόση
-------------------	----------------	-----------------	----------------------

			(mg)
8-13	ένα καψάκιο 100 mg	ένα καψάκιο 100 mg	200
14-21	ένα καψάκιο 100 mg	δύο καψάκια 100 mg	300
22-30	δύο καψάκια 100 mg	δύο καψάκια 100 mg	400
Εναλλακτικά, παιδιά βάρους τουλάχιστον 28 kg έως 30 kg (συμπεριλαμβανομένων) μπορούν να λάβουν:			
28-30	ένα καψάκιο 250 mg	ένα καψάκιο 250 mg	500

Υπάρχει διαθέσιμο πόσιμο διάλυμα για δοσολογία σε παιδιά βάρους μικρότερου των 8 kg και σε εκείνα τα παιδιά άνω των 8 kg που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια (βλέπε ΠΧΠ πόσιμου διαλύματος)

Δοσολογία για την πρόληψη μετάδοσης του HIV από την μητέρα στο έμβρυο: Για έγκυες γυναίκες (μετά τη 14η εβδομάδα της κύησης) συνιστάται η χορήγηση από το στόμα 500 mg ημερησίως (100 mg πέντε φορές την ημέρα) μέχρι την ημέρα του τοκετού. Κατά τη διάρκεια του τοκετού και τη γέννηση η χορήγηση του Retrovir πρέπει να γίνεται ενδοφλεβίως με δόση 2 mg/kg βάρους σώματος χορηγούμενη σε διάστημα 1 ώρας ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση δόσεως 1 mg/kg βάρους σώματος ανά ώρα μέχρι να αποκοπεί ο ομφάλιος λώρος.

Στα νεογέννητα βρέφη πρέπει να χορηγούνται από το στόμα 2 mg/kg βάρους σώματος ανά 6ωρο αρχίζοντας εντός 12 ωρών από τη γέννηση και συνεχίζοντας μέχρι το βρέφος να γίνει ηλικίας 6 εβδομάδων. Σε βρέφη που δεν μπορούν να πάρουν το φάρμακο από το στόμα πρέπει να χορηγείται ανά 6ωρο ενδοφλέβια δόση Retrovir 1,5 mg/kg βάρους σώματος υπό μορφή έγχυσης διάρκειας 30 min.

Σε περίπτωση που έχει προγραμματισθεί καισαρική επέμβαση, η έγχυση πρέπει να αρχίσει 4 ώρες πριν την επέμβαση. Στην περίπτωση νόθου τοκετού η έγχυση του Retrovir πρέπει να διακόπτεται και να επαναχορηγείται η συνιστώμενη δοσολογία από το στόμα.

Αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες από το αιμοποιητικό σύστημα: Σε ασθενείς των οποίων τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ή ο αριθμός των ουδετερόφιλων μειώνεται σε κλινικά σημαντικά επίπεδα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασης της ζιδοβουδίνης. Άλλες δυνητικές αιτίες για την αναιμία ή την ουδετεροπενία θα πρέπει να αποκλείονται. Σε περίπτωση απουσίας εναλλακτικών θεραπειών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής του Retrovir (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δοσολογία σε ηλικιωμένους: Η φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών και δεν υπάρχουν διαθέσιμα εξειδικευμένα στοιχεία. Πρέπει να λαμβάνεται ειδική μέριμνα σ' αυτή την ομάδα ασθενών, λόγω αλλαγών που σχετίζονται με την ηλικία τους, όπως μείωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταβολές στις αιματολογικές παραμέτρους, γι' αυτό συνιστάται η κατάλληλη παρακολούθηση αυτών των ασθενών πριν από και κατά τη χρήση του Retrovir.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 10 ml/min) και σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που διατηρούνται με αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή κάθαρση είναι 100 mg κάθε

6 έως 8 ώρες (300-400 mg ημερησίως). Ο έλεγχος των αιματολογικών παραμέτρων και η κλινική ανταπόκριση μπορεί να υποδείξουν την ανάγκη περαιτέρω αναπροσαρμογής της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Τα στοιχεία που υπάρχουν για ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, υποδηλώνουν ότι η ζιδοβουδίνη μπορεί να συσσωρεύεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, εξαιτίας μειωμένης ικανότητας σύζευξης με τα γλυκουρονίδια. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ενδέχεται να είναι αναγκαία μείωση της δοσολογίας, αλλά λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας στην έκθεση ζιδοβουδίνης στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική νόσο, δεν είναι δυνατόν να δοθούν ακριβείς δοσολογικές υποδείξεις. Εάν ο έλεγχος των επιπέδων της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα δεν είναι εφικτός, ο θεράπων ιατρός πρέπει να αποδίδει ιδιαίτερη προσοχή σε τυχόν σημεία δυσανεξίας όπως η ανάπτυξη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών (αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία), και να μειώνει τη δόση και/ή να αυξάνει κατάλληλα τα μεσοδιαστήματα χορήγησης των δόσεων (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Οι από του στόματος χορηγούμενες μορφές Retrovir αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη ζιδοβουδίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Οι από του στόματος χορηγούμενες μορφές του Retrovir δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με παθολογικά χαμηλό αριθμό ουδετεροφίλων (κάτω των $0,75 \times 10^9/\text{lt}$) ή με παθολογικά χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (κάτω των 7,5 g/dl ή 4,65 mmol/litre).

Το Retrovir αντενδείκνυται σε νεογέννητα βρέφη με υπερ-χολερυθριναιμία που απαιτεί θεραπεία εκτός της φωτοθεραπείας, ή με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών πέντε φορές πάνω από τα φυσιολογικά.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Retrovir δεν θεραπεύει την λοίμωξη από τον HIV ή το AIDS. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Retrovir ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να συνεχίσουν να εμφανίζουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές από τη λοίμωξη του HIV.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης ριμπαβιρίνης ή σταβουδίνης με ζιδοβουδίνη θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5)

Ανεπιθύμητες ενέργειες από το αιμοποιητικό σύστημα: Σε ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν Retrovir αναμένεται η εμφάνιση αναιμίας (που συνήθως δεν παρουσιάζεται πριν από 6 εβδομάδες θεραπείας με Retrovir, αλλά ενίοτε παρουσιάζεται ενωρίτερα), ουδετεροπενίας (που συνήθως δεν παρουσιάζεται πριν από την παρέλευση 4 εβδομάδων θεραπείας, αλλά ενίοτε παρουσιάζεται ενωρίτερα) και λευκοπενίας (που συνήθως έπεται της ουδετεροπενίας). Αυτές συμβαίνουν συχνότερα σε υψηλότερες δόσεις (1200-1500 mg ημερησίως) και σε ασθενείς με πτωχές μυελικές εφεδρείες πριν την έναρξη της θεραπείας, ιδιαίτερα σε προχωρημένη νόσο HIV.

Οι αιματολογικές παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται και να ελέγχονται προσεκτικά. Σε γενικές γραμμές για ασθενείς με συμπτωματική HIV νόσο προχωρημένου σταδίου συνιστάται να γίνεται αιματολογικός έλεγχος τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας και τουλάχιστον κάθε μήνα στη συνέχεια. Ανάλογα με τη γενική κατάσταση του ασθενούς, οι αιματολογικές εξετάσεις μπορούν να διενεργούνται λιγότερο συχνά, π.χ. κάθε 1 έως 3 μήνες.

Αν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης πέσουν μεταξύ 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) και 9 g/dl (5.59 mmol/l) ή ο αριθμός των ουδετεροφίλων πέσει μεταξύ $0.75 \times 10^9/l$ και $1.0 \times 10^9/l$, η ημερήσια δόση μπορεί να μειωθεί έως ότου υπάρξει ένδειξη ανάκαμψης του μυελού των οστών. Εναλλακτικά, η ανάκαμψη μπορεί να επιταχυνθεί με μικρής διάρκειας (2-4 εβδομάδες) διακοπή της θεραπείας με Retrovir. Η ανάκαμψη του μυελού των οστών συνήθως παρατηρείται μέσα σε 2 εβδομάδες και μετά από αυτό το διάστημα μπορεί να ξαναρχίσει η θεραπεία με Retrovir σε μειωμένη δοσολογία. Σε ασθενείς με σοβαρή αναιμία, η αναπροσαρμογή της δοσολογίας δεν εξαλείφει απαραίτητα την ανάγκη μεταγγίσεων (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γαλακτική οξέωση: γαλακτική οξέωση συνήθως συνδεόμενη με ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση έχει αναφερθεί με τη χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων. Πρώιμα συμπτώματα (συμπτωματική υπεργαλακταιμία) περιλαμβάνουν ήπια δυσπεπτικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος), μη ειδική κακουχία, απώλεια ορέξεως, απώλεια βάρους, συμπτώματα εκ του αναπνευστικού (ταχύπνοια) ή νευρολογικά συμπτώματα (περιλαμβανομένης κινητικής αδυναμίας).

Η γαλακτική οξέωση έχει υψηλή θνησιμότητα και μπορεί να σχετίζεται με παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, ή νεφρική ανεπάρκεια.

Η γαλακτική οξέωση γενικά εμφανίσθηκε μετά από λίγους ή μερικούς μήνες θεραπείας.

Η θεραπεία με νουκλεοσιδικά ανάλογα θα πρέπει να διακόπτεται με την εμφάνιση συμπτωματικής υπεργαλακταιμίας και μεταβολικής/γαλακτικής οξέωσης, προοδευτικής ηπατομεγαλίας, ή ραγδαία αυξανόμενων επιπέδων αμινοτρανσφερασών.

Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγούνται νουκλεοσιδικά παράγωγα σε οποιοδήποτε ασθενή (ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες) με ηπατομεγαλία, ηπατίτιδα ή άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο και ηπατική στεάτωση (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων και αλκοόλης). Οι ασθενείς που έχουν επίσης μολυνθεί από ηπατίτιδα C και κάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη μπορεί να αποτελούν ομάδα ιδιαίτερου κινδύνου.

Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Τοξικότητα των μιτοχονδρίων: Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν βλάβη των μιτοχονδρίων σε ποικίλλοντα βαθμό. Υπάρχουν αναφορές δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων σε HIV-αρνητικά νεογνά που εκτέθηκαν ενδομήτρια και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία), μεταβολικές διαταραχές (αυξημένο επίπεδο γαλακτικού οξέως στο αίμα, αυξημένο επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Αυτές οι καταστάσεις είναι συχνά παροδικές. Έχουν αναφερθεί μερικές νευρολογικές διαταραχές που εμφανίζονται σε όψιμο στάδιο (υπερτονία, σπασμός, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Επί του παρόντος είναι άγνωστο εάν οι νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Κάθε παιδί που εκτίθεται ενδομήτρια σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα, ακόμα και HIV-αρνητικά παιδιά, πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά και εργαστηριακά και θα πρέπει να ερευνώνται πλήρως για πιθανή δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων σε περίπτωση σχετικών σημείων ή συμπτωμάτων. Αυτά τα ευρήματα δεν επηρεάζουν τις υπάρχουσες συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες για την πρόληψη κάθετης μετάδοσης του HIV.

Λιποδυστροφία: Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με την

ανακατανομή του λίπους σώματος (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων είναι προς το παρόν άγνωστα. Η γνώση του μηχανισμού δράσης δεν είναι ολοκληρωμένη. Η σύνδεση μεταξύ σπλαχνικής λιπομάτωσης και Αναστολέων πρωτεάσης (Pis) και λιποατροφίας και νουκλεοσιδικών αναστολέων της Ανάστροφης Μεταγραφάσης (NRTIs) είναι υποθετική. Αυξημένος κίνδυνος λιποδυστροφίας έχει συσχετισθεί με ατομικούς παράγοντες όπως η ηλικία και με παράγοντες που έχουν σχέση με φάρμακα όπως μακρύτερη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας και συνοδές μεταβολικές διαταραχές. Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση των φυσικών σημείων της ανακατανομής λίπους. Απαιτείται προσοχή ως προς την μέτρηση των λιπιδίων του ορού νηστείας και της γλυκόζης του αίματος. Λιπιδαιμικές διαταραχές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως αρμόζει κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος: σε μολυσμένους από τον HIV ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και η πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Ηπατική νόσος: Η κάθαρση της ζιδοβουδίνης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, χωρίς κίρρωση (Child-Pugh score 5-6), είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα, επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της ζιδοβουδίνης. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική νόσο (Child-Pugh score 7-15), δεν μπορούν να γίνουν ειδικές δοσολογικές συστάσεις, λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας στην έκθεση ζιδοβουδίνης που παρατηρήθηκε. Επομένως η χρήση της ζιδοβουδίνης σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν συνιστάται.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που αντιμετωπίζονται με συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιιικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να αναφέρεσθε επίσης στη σχετική συνταγογραφική πληροφορία για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κοινή πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ή διακοπής της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2)

Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων, που ενδεχομένως λαμβάνουν από μόνοι τους (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται πως δεν έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με Retrovir εμποδίζει τη μετάδοση του HIV σε άλλα άτομα μέσω της σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης μέσω του αίματος.

Χορήγηση σε Ηλικιωμένους και σε Ασθενείς με Νεφρική και Ηπατική Ανεπάρκεια: βλέπε

παράγραφο 4.2.

Οστεονέκρωση: Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλου είδους αλληλεπιδράσεις:

Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ταυτόχρονη χορήγηση ζιδοβουδίνης μαζί με ριφαμπικίνη μειώνει την AUC (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα) της ζιδοβουδίνης κατά 48 % ± 34 %. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μερική απώλεια ή ολική απώλεια της αποτελεσματικότητας της ζιδοβουδίνης. Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης και ζιδοβουδίνης πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ζιδοβουδίνη σε συνδυασμό με σταβουδίνη είναι ανταγωνιστές *in vitro*. Η ταυτόχρονη χρήση με σταβουδίνη πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η προβενεσίδη αυξάνει την AUC της ζιδοβουδίνης κατά 106 % (εύρος 100 έως 170 %). Ασθενείς που λαμβάνουν και τα δύο φάρμακα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αιματολογική τοξικότητα.

Μια μικρή αύξηση του C_{max} (28 %) παρατηρήθηκε για τη ζιδοβουδίνη όταν χορηγείται με λαμβουδίνη, παρόλο που η έκθεση στο φάρμακο (AUC) δεν αλλάζει σημαντικά. Η ζιδοβουδίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης.

Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν Retrovir, έχουν αναφερθεί χαμηλά επίπεδα φαινοτοΐνης στο αίμα, ενώ σε έναν ασθενή παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι τα επίπεδα της φαινοτοΐνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα τα δύο αυτά φάρμακα.

Μία φαρμακοκινητική μελέτη ταυτόχρονης χορήγησης ζιδοβουδίνης και ατοβακόνης έδειξε μείωση της κάθαρσης της ζιδοβουδίνης μετά την από του στόματος χορήγηση, με αποτέλεσμα αύξηση του AUC της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα κατά 35 % ± 23 %. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι άγνωστος και επειδή με το εναιώρημα ατοβακόνης μπορεί να επιτευχθούν υψηλότερες συγκεντρώσεις ατοβακόνης, είναι πιθανόν να προκληθούν μεγαλύτερες μεταβολές στις τιμές AUC της ζιδοβουδίνης όταν η ατοβακόνη χορηγηθεί ως εναιώρημα. Λόγω των περιορισμένων δεδομένων, η κλινική σημασία του παραμένει άγνωστη.

Το βαλπροϊκό οξύ, η φλουκοναζόλη, ή η μεθαδόνη όταν συγχωρηγούνται με ζιδοβουδίνη έδειξαν μία αύξηση του AUC με αντίστοιχη μείωση στην κάθαρση της ζιδοβουδίνης. Λόγω των περιορισμένων στοιχείων, η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων παραμένει άγνωστη, αλλά εάν η ζιδοβουδίνη συγχωρηγείται είτε με βαλπροϊκό οξύ, με φλουκοναζόλη ή με μεθαδόνη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανή τοξικότητα από ζιδοβουδίνη.

Η ταυτόχρονη θεραπεία, ιδιαίτερα η θεραπεία εφόδου, με πιθανώς νεφροτοξικά ή μυελοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. συστηματική χορήγηση πενταμιδίνης, δαψόνης, πυριμεθαμίνης, κο-τριμοξαζόλης, αμφοτερικίνης, φλουκυτοκίνης, γκανσικλοβίρης,

ιντερφερόνης, βινκριστίνης, βινμπλαστίνης και δοξορουμπισίνης) μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη ζιδοβουδίνη. Εάν η συγχορήγηση με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα κριθεί απαραίτητη, τότε πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον μέτρα ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας και των αιματολογικών παραμέτρων και εφόσον χρειασθεί θα πρέπει να μειωθεί η δοσολογία ενός ή περισσότερων παραγόντων.

Ο μικρός αριθμός δεδομένων από κλινικές δοκιμές δεν δείχνει σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τη ζιδοβουδίνη, με κοτριμοξαζόλη, εισπνεόμενη πενταμιδίνη, πυριμεθαμίνη και ακυκλοβίρη σε δόσεις προφύλαξης.

Τα δισκία κλαρυθρομυκίνης μειώνουν την απορρόφηση της ζιδοβουδίνης. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί συστήνοντας τη χορήγηση της ζιδοβουδίνης και της κλαριθρομυκίνης σε χρονικές στιγμές που θα απέχουν αντίστοιχα κατά τουλάχιστον δύο ώρες.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση του Retrovir σε εγκύους γυναίκες μετά τη 14η εβδομάδα της κύησης και με επακόλουθη θεραπεία των νεογέννητων βρεφών, έχει αποδειχθεί με καλλιέργειες του ιού σε βρέφη, ότι μειώνει σημαντικά το ποσοστό μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο έμβρυο.

Τα αποτελέσματα της κεντρικής συγκριτικής-ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης έδειξαν ότι το Retrovir μείωσε την μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο κατά περίπου 70%. Σε αυτή τη μελέτη ο αριθμός των CD4 κυττάρων των εγκύων γυναικών ήταν μεταξύ 200 και 1818/mm³ (μέση τιμή για τις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία: 560/mm³). Οι γυναίκες άρχισαν θεραπεία μεταξύ της 14ης και της 34ης εβδομάδας της κύησης και δεν υπήρχαν κλινικές ενδείξεις για χορήγηση θεραπείας με Retrovir. Τα νεογέννητα βρέφη πήραν Retrovir μέχρι ηλικίας 6 εβδομάδων.

Μια απόφαση για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης του HIV από την μητέρα πρέπει να σταθμίζεται βάσει του αναμενόμενου οφέλους και του πιθανού κινδύνου. Έγκυες γυναίκες που σκέφτονται να πάρουν Retrovir κατά τη διάρκεια της κύησης για την πρόληψη της μετάδοσης του HIV στα βρέφη τους, πρέπει να γνωρίζουν ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ο ιός μπορεί ακόμα να μεταδοθεί, παρά την χορήγηση θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα της ζιδοβουδίνης στο να μειώνει τη μετάδοση από τη μητέρα στο έμβρυο σε γυναίκες που έλαβαν κατά το παρελθόν μακροχρόνια θεραπεία με ζιδοβουδίνη ή άλλους αντι-ϊικούς παράγοντες ή σε γυναίκες που υπέστησαν λοίμωξη με στελέχη του HIV με μειωμένη ευαισθησία στη ζιδοβουδίνη δεν είναι γνωστή.

Το κατά πόσο είναι δυνατόν να υπάρξουν μακροπρόθεσμα επιπτώσεις από την έκθεση στο Retrovir κατά την ενδομήτρια και την βρεφική περίοδο δεν είναι γνωστό. Βάσει των αποτελεσμάτων μελετών καρκινογένεσης/μεταλλαξιογόνου δράσης, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος καρκινογένεσης στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3). Η σπουδαιότητα αυτών των αποτελεσμάτων τόσο για μολυσμένα όσο και για μη μολυσμένα βρέφη που εκτέθηκαν στο Retrovir δεν είναι γνωστή. Πάντως, έγκυες γυναίκες που σκέφτονται να πάρουν Retrovir κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να γνωρίζουν αυτά τα αποτελέσματα.

Καθώς τα δεδομένα γύρω από την γενική χρήση του Retrovir κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης είναι περιορισμένα, το Retrovir μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν από την 14η εβδομάδα της κύησης μόνο όταν το αναμενόμενο για τη μητέρα και το έμβρυο όφελος

υπεραντισταθμίζει τους κινδύνους. Μελέτες σε έγκυους αρουραίους και κουνέλια που τους χορηγήθηκε από το στόμα δοσολογία ζιδοβουδίνη μέχρι 450-500 mg/kg/την ημέρα αντιστοίχως, κατά τη διάρκεια της κύριας περιόδου οργανογένεσης, δεν έδωσαν αποδεικτικά στοιχεία τερατογόνου δράσης. Πάντως, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση των υπόστροφων κυήσεων σε αρουραίους που έλαβαν 150-450 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια που έλαβαν 500 mg/kg/ημέρα.

Σε μία ξεχωριστή μελέτη που παρουσιάστηκε μεταγενέστερα, βρέθηκε ότι αρουραίοι που πήραν δόση 3000 mg/kg/ημέρα, που πλησιάζει τη διάμεση από το στόμα θανατηφόρα δόση (3683 mg/kg), προκάλεσε σημαντική τοξικότητα στη μητέρα και μια αύξηση της συχνότητας εμβρυϊκών δυσπλασιών. Σε αυτή τη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία τερατογόνου δράσης, στις μικρότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν (600 mg/kg/ημέρα ή μικρότερες).

Γονιμότητα

Η ζιδοβουδίνη δεν εμπόδισε την αναπαραγωγική λειτουργία σε άρρενες και θήλειες αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις 450 mg/kg/ημερησίως. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η ζιδοβουδίνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Στους άνδρες δεν έχει αποδειχθεί η επίδρασή του στον αριθμό, τη μορφολογία και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Γαλουχία

Οι γιατροί συνιστούν στις γυναίκες που έχουν μολυνθεί με HIV, να μη θηλάζουν τα νεογνά τους, ώστε να αποφευχθεί μετάδοση του HIV. Μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 200 mg ζιδοβουδίνης σε γυναίκες μολυσμένες με HIV, η μέση συγκέντρωση της ζιδοβουδίνης ήταν παρόμοια στο μητρικό γάλα και στον ορό. Γι' αυτό, επειδή το φάρμακο και ο ιός περνούν στο μητρικό γάλα συνιστάται οι μητέρες που λαμβάνουν Retrovir, να μη θηλάζουν τα νεογνά τους.

4.7 Επίδραση στην οδήγηση και την χρήση μηχανών

Μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση του Retrovir στην ικανότητα οδήγησης ή στην ικανότητα χειρισμού μηχανών δεν έχουν γίνει. Επιπλέον, από τις φαρμακολογικές ιδιότητες του φαρμάκου δεν μπορεί να προβλεφθεί κάποια επιζήμια επίδραση. Παρόλα αυτά, η κλινική κατάσταση του ασθενούς και η εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών του Retrovir πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζονται η ικανότητα του ασθενούς στην οδήγηση ή στο χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ενήλικες και παιδιά φαίνεται ότι είναι παρόμοιο. Στις περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνονται η αναιμία (που μπορεί να απαιτεί μεταγγίσεις), η ουδετεροπενία και η λευκοπενία. Οι ανεπιθύμητες αυτές αντιδράσεις απαντώνται συχνότερα κατά τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων του φαρμάκου (1200 έως 1500 mg/ημερησίως) και σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο (ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει πτωχή μυελική εφεδρεία πριν από τη θεραπεία) και ιδιαίτερα σε ασθενείς με αριθμό CD4 κυττάρων κάτω των 100/mm³. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δοσολογίας ή διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)

Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας ήταν επίσης αυξημένη σε αυτούς τους ασθενείς με προϋπάρχουσα ουδετεροπενία, χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ στην έναρξη της θεραπείας με Retrovir.

Οι ακόλουθες καταστάσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν αντιμετωπισθεί

θεραπευτικά με Retrovir.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανές σχετικά με τη θεραπεία (ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις, ΑΦΑ) αναφέρονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και απόλυτη συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως Πολύ Συχνά (περισσότερο από 10%), Συχνά (1%-10%), Μη συχνά (0.1%-1%), Σπάνια (0.01-0.1%) και Πολύ σπάνια (λιγότερο από 0.01%)

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος

Συχνά: Αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία

Μη συχνά: Θρομβοκυτταροπενία, πανκυτταροπενία με υποπλασίου μυελού των οστών, θρομβοκυτταροπενία.

Σπάνια: Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς

Πολύ σπάνια: Απλαστική αναιμία

Διαταραχές μεταβολισμού και διατροφής

Σπάνια: Γαλακτική οξέωση απουσία υποξαιμίας, ανορεξία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σπάνια: Άγχος και κατάθλιψη

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Πολύ συχνά: Κεφαλαλγία

Συχνά: Ζάλη

Σπάνια: Σπασμοί, απώλεια της νοητικής εγρήγορσης, αϋπνία, παραισθησία, υπνηλία

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνια: Καρδιομυοπάθεια

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωράκιες διαταραχές

Μη συχνά: Δύσπνοια

Σπάνια: Βήχας

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνά: Ναυτία

Συχνά: Έμετος, διάρροια και κοιλιακό άλγος

Μη συχνά: Μετεωρισμός

Σπάνια: Παγκρεατίτιδα. Υπέρχρωση του στοματικού βλεννογόνου, διαταραχές της γεύσης και δυσπεψία

Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων

Συχνά: Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης στο αίμα

Σπάνια: Ηπατικές διαταραχές όπως σοβαρή ηπατομεγαλία με στεάτωση

Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού

Μη συχνά: Εξάνθημα και κνησμός

Σπάνια: Κνίδωση, υπέρχρωση των ονύχων και του δέρματος και εφίδρωση

Διαταραχές μυοσκελετικές και συνδετικού ιστού

Συχνά: Μυαλγία

Μη συχνά: Μυοπάθεια

Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού

Σπάνια: Συχνουρία

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και στήθους

Σπάνια: Γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και διαταραχές στο σημείο χορήγησης

Συχνά: Αδυναμία

Μη συχνά: Αδιαθεσία, πυρετός και γενικευμένο άλγος.

Σπάνια: Θωρακικό άλγος, γριππώδες σύνδρομο, φρίκια

Στοιχεία που υπάρχουν και από ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο και από ανοικτές μελέτες, δείχνουν ότι η συχνότητα της ναυτίας και των άλλων συχνά αναφερομένων κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται σταθερά με την πάροδο του χρόνου, μετά από τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας με το Retrovir.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης του Retrovir για την πρόληψη της μετάδοσης από τη μητέρα στο έμβryo:

Σε μια δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, ο συνολικός αριθμός των κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών και ο αριθμός των παθολογικών εργαστηριακών τιμών ήταν παρόμοιος στις ομάδες γυναικών που πήραν Retrovir ή εικονικό φάρμακο. Ωστόσο υπήρχε μία τάση για ήπια και μετρίου βαθμού αναιμία που παρατηρήθηκε πριν από τον τοκετό, στις γυναίκες που έλαβαν ζιδοβουδίνη.

Στην ίδια κλινική δοκιμή, οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης σε βρέφη που εκτέθηκαν στο Retrovir κατά τη χορήγηση για αυτή την ένδειξη, ήταν οριακά μικρότερες από ότι σε βρέφη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, αλλά δεν χρειάστηκε να γίνει μετάγγιση. Η αναιμία υποχώρησε εντός 6 εβδομάδων από τη συμπλήρωση της θεραπείας με Retrovir. Άλλες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες και παθολογικές εργαστηριακές τιμές ήταν παρόμοιες στην ομάδα που πήρε Retrovir και στην ομάδα που πήρε εικονικό φάρμακο. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις από την έκθεση στο Retrovir κατά την ενδομήτρια και κατά τη βρεφική περίοδο δεν είναι γνωστές.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν νουκλεοσιδικά ανάλογα έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης, μερικές φορές θανατηφόρας, που συνδέονται συνήθως με σοβαρή ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση, (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με την ανακατανομή του λίπους σώματος (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV, συμπεριλαμβανομένων της απώλειας περιφερικού λίπους και υποδόριου λίπους του προσώπου, της αύξησης του ενδοκοιλιακού και σπλαχνικού λίπους, της υπερτροφίας των μαστών και της συσσώρευσης λίπους στην οπίσθια επιφάνεια του αυχένα (ύβος βίσωνος).

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με μεταβολικές διαταραχές, όπως υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και αύξηση της στάθμης του γαλακτικού οξέως στο αίμα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί σε μολυσμένους από τον HIV ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια, φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή λανθάνουσες ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε

συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Δεν έχουν προσδιορισθεί ειδικά συμπτώματα ή σημεία μετά από οξεία υπερδοσολογία με ζιδοβουδίνη εκτός από αυτά που αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, κεφαλαλγία, έμετος και περιστασιακές αναφορές αιματολογικών ανωμαλιών. Μετά από μία αναφορά, όπου ένας ασθενής έλαβε μία απροσδιόριστη ποσότητα ζιδοβουδίνης και τα επίπεδα της ζιδοβουδίνης στο αίμα ήταν παρόμοια με δόση μεγαλύτερη των 17 g, δεν ανιχνεύθηκαν όμως βραχυχρόνιες κλινικές, βιοχημικές ή αιματολογικές μεταβολές.

Αντιμετώπιση

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν συμπτώματα τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8) και να τους χορηγείται η κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση φαίνεται ότι ασκούν περιορισμένη επίδραση στο ρυθμό αποβολής της ζιδοβουδίνης, αλλά επιταχύνουν το ρυθμό αποβολής του γλυκουρονικού μεταβολίτη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία - νουκλεοσιδικό ανάλογο, κωδικός ATC: J05A F01.

Μηχανισμός δράσης

Η ζιδοβουδίνη είναι ένας αντιικός παράγοντας, που είναι εξαιρετικά δραστικός *in vitro* έναντι των ρετροϊών, συμπεριλαμβανομένου και του ιού της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV).

Η ζιδοβουδίνη φωσφορυλιώνεται, τόσο στα μολυσμένα όσο και στα μη- μολυσμένα κύτταρα από την κυτταρική κινάση της θυμιδίνης, στο μονοφωσφορικό (MP) παράγωγό του. Η επακόλουθη φωσφορυλίωση της ζιδοβουδίνης-MP στο διφωσφορικό (DP) και στη συνέχεια στο τριφωσφορικό (TP) παράγωγό του καταλύεται από το κυτταρικό ένζυμο θυμιδυλική κινάση και από μη ειδικές κινάσες, αντίστοιχα. Η ζιδοβουδίνη-TP δρα ως αναστολέας και ως υπόστρωμα της ιικής ανάστροφης μεταγραφάσης. Ο περαιτέρω σχηματισμός προ-ϊικού DNA αναστέλλεται με την ενσωμάτωση της ζιδοβουδίνης-MP στην άλυσο και με τον επακόλουθο τερματισμό της αλύσου. Ο ανταγωνισμός της ζιδοβουδίνης-TP για την HIV ανάστροφη μεταγραφάση είναι περίπου 100 φορές μεγαλύτερος, απ' ό,τι για την κυτταρική DNA πολυμεράση άλφα.

Κλινική ιολογία

Οι σχέσεις μεταξύ της *in vitro* ευαισθησίας του HIV στη ζιδοβουδίνη και της κλινικής ανταπόκρισης στην θεραπεία, ερευνάται ακόμη. Ο έλεγχος της ευαισθησίας *in vitro* δεν έχει τυποποιηθεί και επομένως τα αποτελέσματα είναι δυνατόν να ποικίλουν ανάλογα με τη μέθοδο. Μειωμένη *in vitro* ευαισθησία στη ζιδοβουδίνη έχει αναφερθεί για απομονωθέντα στελέχη του HIV από ασθενείς που είχαν λάβει μακροχρόνια θεραπεία με Retrovir. Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι για HIV νόσο σε πρώιμο στάδιο, η συχνότητα και ο βαθμός μείωσης της *in vitro* ευαισθησίας είναι αισθητά μικρότερος από ότι σε προχωρημένο

στάδιο της νόσου.

Η μείωση της ευαισθησίας και εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών στη ζιδοβουδίνη περιορίζει την κλινική χρησιμότητα της μονοθεραπείας με ζιδοβουδίνη. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών υποδεικνύουν ότι η ζιδοβουδίνη, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη και επίσης με διδανοσίνη ή ζαλκιταβίνη, έχει ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση του κινδύνου της εξέλιξης της νόσου και της θνησιμότητας. Η προσθήκη ενός αναστολέα πρωτεάσης στο συνδυασμό ζιδοβουδίνης και λαμιβουδίνης, απεδείχθη ότι παρέχει επιπρόσθετο όφελος στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη βελτίωση της επιβίωσης σε σχέση με το διπλό συνδυασμό μόνο του.

Μελετάται η in-vitro αντι-ιική δραστηριότητα διαφόρων συνδυασμών αντιϊικών παραγόντων. Κλινικές και in vitro μελέτες της ζιδοβουδίνης σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη υποδεικνύουν ότι τα ιικά στελέχη που είναι ανθεκτικά στη ζιδοβουδίνη, μπορεί να γίνουν ευαίσθητα στη ζιδοβουδίνη όταν ταυτόχρονα αποκτούν αντοχή στη λαμιβουδίνη. Επίσης έχει αποδειχθεί κλινικά ότι η ζιδοβουδίνη, σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη επιβραδύνει την εμφάνιση αντοχής στη ζιδοβουδίνη, σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά αντι-ρετροϊκά φάρμακα.

Σε ορισμένες in-vitro μελέτες, η ζιδοβουδίνη έχει αποδειχθεί ότι δρα αθροιστικά ή συνεργικά με ένα αριθμό αντι-HIV παραγόντων, όπως η λαμιβουδίνη, η διδανοσίνη και η αντερφερόνη, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό του HIV σε κυτταρικές καλλιέργειες. Ομως, in vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι τριπλοί συνδυασμοί νουκλεοσιδικών αναλόγων ή δύο νουκλεοσιδικών αναλόγων και ενός αναστολέα πρωτεάσης, είναι περισσότερο δραστηριοί στην αναστολή κυτταροπαθολογικών επιδράσεων οφειλόμενων στον HIV-1, από ότι ένα ή δύο φάρμακα σε συνδυασμό.

Αντοχή στα ανάλογα θυμιδίνης (ένα εκ των οποίων είναι το AZT), είναι γνωστή και αποδίδεται από τη σταδιακή συνάθροιση έως 6 ειδικών μεταλλάξεων στην αντίστροφη μεταγραφή του HIV στα κωδικόνια 41, 67, 70, 210, 215 και 219. Οι ιοί αποκτούν φενοτυπική αντίσταση στα ανάλογα της θυμιδίνης μέσω συνδυασμού μεταλλάξεων στα κωδικόνια 41 και 215, ή από την συνάθροιση τουλάχιστον 4 έως 6 μεταλλάξεων. Αυτές οι μεταλλάξεις των αναλόγων θυμιδίνης από μόνες τους δεν προκαλούν διασταυρούμενη αντίσταση υψηλού επιπέδου σε κανένα από τα άλλα νουκλεοσίδια, επιτρέποντας έτσι την επακόλουθη χρήση άλλων εγκεκριμένων αναστολέων μεταγραφάσης.

Δύο τρόποι μεταλλάξεων πολυφαρμακευτικής αντίστασης, ο πρώτος χαρακτηριζόμενος από μεταλλάξεις της αντίστροφης μεταγραφάσης του HIV στα κωδικόνια 62, 75, 77, 116 και 151 και ο δεύτερος που αφορά σε μία T69S μετάλλαξη και εισαγωγή ενός ζεύγους 6-βάσεων στην ίδια θέση, έχουν σαν αποτέλεσμα ανάπτυξη φενοτυπικής αντίστασης στο AZT, όπως επίσης και σε άλλους εγκεκριμένους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης. Ο κάθε ένας από αυτούς τους δύο τρόπους μεταλλάξεων πολυνουκλεοσιδικής αντοχής περιορίζει σημαντικά τις μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές.

Στην Αμερικάνικη μελέτη ACTG076 το Retrovir φάνηκε να είναι αποτελεσματικό στη μείωση της συχνότητας μετάδοσης του HIV-1 από τη μητέρα στο έμβρυο (23 % συχνότητα μόλυνσης με το εικονικό φάρμακο έναντι 8 % με τη ζιδοβουδίνη), όταν χορηγείται σε οροθετικές εγκύους γυναίκες (μετά την 14η εβδομάδα κύησης) και στα νεογέννητα βρέφη τους (2mg/ml κάθε 6 ώρες) ηλικίας μέχρι 6 εβδομάδων. Στην μικρότερης διάρκειας μελέτη Thailand CDC TOY 1998, η χρήση μόνο από του στόματος θεραπείας με Retrovir, (300mg δύο φορές την ημέρα) από την 36η εβδομάδα της κύησης μέχρι την γέννηση, επίσης μείωσε σημαντικά η συχνότητα της μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο έμβρυο (19 % συχνότητα μόλυνσης με το εικονικό φάρμακο έναντι 9 % με τη ζιδοβουδίνη).

Αυτά τα στοιχεία και τα στοιχεία από δημοσιευμένη μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν σχήματα

με ζιδοβουδίνη στην πρόληψη της μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο έμβρυο, έδειξαν ότι βραχείας διάρκειας θεραπεία στη μητέρα (από την 36η εβδομάδα της κύησης) είναι λιγότερο αποτελεσματική από μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία στη μητέρα (από την 14η - 34η εβδομάδα της κύησης) ως προς τη μείωση της περινεογνικής μετάδοσης του HIV.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ενήλικες

Απορρόφηση

Η ζιδοβουδίνη απορροφάται καλά από το έντερο και σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα που μελετήθηκαν, η βιοδιαθεσιμότητά του ήταν από 60 έως 70 %. Από μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας, οι μέσες σε κατάσταση ισορροπίας τιμές (CV%) για C_[ss]max, C_[ss]min και AUC_[ss] σε 16 ασθενείς που έλαβαν δισκία ζιδοβουδίνης 300mg δύο φορές την ημέρα ήταν 8.57 (54%) microM (2.29 µg/ml), 0.08 (96%) microM (0.02 µg/ml) και 8.39 (40%) h*microM (2.24 h*µg/ml) αντίστοιχα.

Κατανομή

Από μελέτες που έγιναν με ενδοφλέβια χορήγηση Retrovir, προκύπτει ότι ο τελικός χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα ήταν περίπου 1,1 ώρες, ο μέσος ρυθμός ολικής σωματικής κάθαρσης ήταν 27,1 ml/min/kg και ο φαινόμενος όγκος κατανομής ήταν 1,6 Litres/kg. Στους ενήλικες, η μέση αναλογία του βαθμού συγκέντρωσης της ζιδοβουδίνης σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε σχέση με το πλάσμα, 2 έως 4 ώρες μετά την χορήγηση, βρέθηκε ότι είναι περίπου 0,5. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η ζιδοβουδίνη διαπερνά τον πλακούντα και εισέρχεται στο αμνιακό υγρό και στο αίμα του εμβρύου. Επίσης η ζιδοβουδίνη έχει ανιχνευθεί και στο σπέρμα και στο γάλα.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι σχετικά χαμηλή (34 - 38 %) και συνεπώς δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να οφείλονται σε παρεκτόπιση από τις θέσεις της πρωτεϊνικής σύνδεσης.

Μεταβολισμός

Η ζιδοβουδίνη βασικά αποβάλλεται με ηπατική σύζευξη σε ένα αδρανή γλυκουρονιδιομένο μεταβολίτη. Η ένωση 5'-γλυκουρονίδιο της ζιδοβουδίνης αποτελεί τον κύριο μεταβολίτη, τόσο στο πλάσμα, όσο και στα ούρα και αντιστοιχεί περίπου στο 50 έως 80 % της χορηγούμενης δόσης, που αποβάλλεται από τους νεφρούς. Η ένωση 3-αμινο-3 δεσοξυθυμιδίνη (AMT) έχει προσδιορισθεί σαν ένας μεταβολίτης της ζιδοβουδίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Απέκκριση

Η νεφρική κάθαρση της ζιδοβουδίνης υπερβαίνει κατά πολύ την κάθαρση κρεατινίνης, κάτι που υποδεικνύει ότι λαμβάνει χώρα σημαντική σωληναριακή έκκριση.

Παιδιατρική

Απορρόφηση

Στα παιδιά ηλικίας άνω των 5 - 6 μηνών, η φαρμακοκινητική εικόνα της ζιδοβουδίνης είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Η ζιδοβουδίνη απορροφάται καλά από το έντερο και σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα που μελετήθηκαν, η βιοδιαθεσιμότητα του ήταν 60-74 % με μέση τιμή 65 %. Η μέγιστη συγκέντρωση C^{ss}max στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση, ήταν 4,45 µM (1,19µg/ml) μετά την χορήγηση από το στόμα δόσεως Retrovir (υπό μορφή διαλύματος) 120 mg/m² επιφανείας σώματος και ήταν 7,7µM (2,06 µg/ml) μετά από δόση 180 mg/m² επιφανείας σώματος. Δοσολογίες 180mg/m² τέσσερις φορές την ημέρα σε παιδιά,

προκάλεσαν συστηματική έκθεση (μετά από 24 ώρες η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου ήταν 40 hr mM ή 10,7 hr µg/ml) παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με χορήγηση δόσεων των 200mg έξι φορές την ημέρα σε ενήλικες (40,7hr µM ή 10,9hr µg/ml).

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής στο πλάσμα βρέθηκε ότι ήταν περίπου 1,5 ώρες και ο ρυθμός ολικής σωματικής κάθαρσης ήταν 30,9ml/min/kg αντίστοιχα.

Στα παιδιά, η μέση αναλογία του βαθμού συγκέντρωσης της ζιδοβουδίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε σχέση με το πλάσμα, κυμαίνεται από 0,52-0,85, όπως προσδιορίστηκε κατά την διάρκεια θεραπείας από το στόμα, 0,5 έως 4 ώρες μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου και ήταν 0,87 όπως προσδιορίστηκε κατά την διάρκεια ενδοφλέβιας θεραπείας, 1-5 ώρες μετά από μία ωριαία έγχυση. Κατά τη διάρκεια συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης, η μέση αναλογία σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό/πλάσμα, σε σταθερή κατάσταση, ήταν 0,24.

Μεταβολισμός

Ο κύριος μεταβολίτης είναι το 5'-γλυκουρονίδιο. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, 29% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα και το 45 % απεκκρίνεται σαν γλυκουρονίδιο.

Απέκκριση

Η νεφρική κάθαρση της ζιδοβουδίνης υπερβαίνει κατά πολύ την κάθαρση της κρεατινίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι επισυμβαίνει σε σημαντικό βαθμό σωληναριακή απέκκριση του φαρμάκου.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε νεογνά και βρέφη μικρής ηλικίας υποδεικνύουν μείωση της γλυκουρονίδιωσης της ζιδοβουδίνης με επακόλουθη αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας, μείωση της κάθαρσης και μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής σε βρέφη ηλικίας κάτω των 14 ημερών. Μετά από αυτή την ηλικία η φαρμακοκινητική εικόνα φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων.

Κύηση

Η φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης έχει ερευνηθεί σε μελέτη με οκτώ γυναίκες κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Καθώς προχωρούσε η κύηση, δεν υπήρχε ένδειξη συσσώρευσης του φαρμάκου. Η φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης ήταν παρόμοια με εκείνη σε μη-εγκύους ενήλικες. Σαν συνέπεια της παθητικής διέλευσης του φαρμάκου διαμέσου του πλακούντα, οι συγκεντρώσεις της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα του νεογνού κατά τη γέννηση, ήταν ουσιαστικά ίδιες με εκείνες του πλάσματος της μητέρας κατά τον τοκετό.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ειδικά στοιχεία για τη φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης σε ηλικιωμένους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η φαινομενική κάθαρση της ζιδοβουδίνης μετά από του στόματος χορήγηση ήταν περίπου 50% αυτής που αναφέρθηκε σε υγιή άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αιμοδιύλιση και η περιτοναϊκή κάθαρση δεν έχουν σημαντική επίδραση στην αποβολή της ζιδοβουδίνης ενώ αυξάνουν την αποβολή του ανενεργού γλυκουρονιδικού μεταβολίτη (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης σε ασθενείς με

ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μεταλλαξιόγonos δράση

Δεν παρατηρήθηκε καμιά ένδειξη μεταλλαξιόγonos δράσης στη δοκιμασία Ames. Εν τούτοις, η ζιδοβουδίνη αποδείχθηκε ελαφρά μεταλλαξιόγonos σε δοκιμασία σε κύτταρα λεμφώματος ποντικού (mouse lymphoma cell assay) και η *in vitro* δοκιμασία κυτταρικής μεταμόρφωσης (cell transformation assay) ήταν θετική. Σε μία *in vitro* μελέτη σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και *in vivo* μελέτες του μικροπυρήνα μετά από επανειλημμένη από το στόμα χορήγηση δόσεων του φαρμάκου σε αρουραίους και ποντικούς, παρατηρήθηκε κλαστογονική επίδραση. Μια *in vivo* κυτταρογενετική μελέτη σε αρουραίους δεν έδειξε χρωμοσωματικές βλάβες. Σε μια μελέτη λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε ένδεκα ασθενείς με AIDS βρέθηκε μεγαλύτερη συχνότητα χρωμοσωμικής διάσπασης στους ασθενείς που είχαν πάρει Retrovir, από ότι σε εκείνους που δεν είχαν. Μία πιλοτική μελέτη έδειξε ότι η ζιδοβουδίνη ενσωματώθηκε στο πυρηνικό DNA των λευκοκυττάρων σε ενήλικες, περιλαμβανομένων και εγκύων γυναικών, που έλαβαν ζιδοβουδίνη σαν θεραπεία για την HIV-1 λοίμωξη, ή για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο παιδί. Η ζιδοβουδίνη ενσωματώθηκε επίσης στο DNA των λευκοκυττάρων του πλακούντα νεογνών των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν ζιδοβουδίνη.

Μία μελέτη διαπλακουντιακής γονιδιοταξικότητας που έγινε σε πιθήκους σύγκρινε τη ζιδοβουδίνη μόνη της με τον συνδυασμό ζιδοβουδίνης και λαμιβουδίνης σε ανθρώπινα ισοδύναμες εκθέσεις. Η μελέτη έδειξε ότι τα έμβρυα που εκτέθηκαν ενδομήτρια στον συνδυασμό, παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα ενσωμάτωσης του νουκλεϊδικού αναλόγου στο DNA πολλών εμβρυϊκών οργάνων και παρείχε ένδειξη μεγαλύτερης βράχυνσης των τελομερών από ότι εμφανίζεται σε αυτά που εκτέθηκαν μόνο σε ζιδοβουδίνη. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Καρκινογόνος δράση

Σε μελέτες καρκινογόνου δράσης με ζιδοβουδίνη από του στόματος σε ποντίκια και αρουραίους, παρατηρήθηκε όψιμη εμφάνιση όγκων του επιθηλίου του κόλπου. Μία μεταγενέστερη μελέτη καρκινογόνου δράσης ενδοκολπικά, επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι οι κολπικοί όγκοι ήταν αποτέλεσμα τοπικής έκθεσης μακράς διάρκειας του κολπικού επιθηλίου του τρωκτικού σε υψηλές συγκεντρώσεις αμεταβόλιστης ζιδοβουδίνης στα ούρα. Δεν παρατηρήθηκαν άλλοι όγκοι σχετιζόμενοι με το φάρμακο σε κανένα φύλλο των δύο ειδών.

Επιπροσθέτως, διεξήχθησαν δύο μελέτες καρκινογόνου δυναμικού σε ποντίκια, σε σχέση με την διαπλακουντιακή διέλευση του φαρμάκου. Μία μελέτη, από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ, χορήγησε ζιδοβουδίνη σε μέγιστες δόσεις ανεκτικότητας σε ποντίκια εγκύους από την 12η έως την 18η ημέρα της κυοφορίας. Ένα έτος μετά τον τοκετό, αυξήθηκε η συχνότητα των όγκων στον πνεύμονα, ήπαρ και στο γεννητικό σύστημα των θηλέων νεογνών, τα οποία εκτέθηκαν στις υψηλότερες δόσεις (420 mg/kg σωματικού βάρους κατά τη γέννηση).

Σε μία δεύτερη μελέτη, χορηγήθηκε ζιδοβουδίνη σε ποντίκια για 24 μήνες, σε δόσεις έως και 40 mg/kg, με την έκθεση να ξεκινά πριν τον τοκετό κατά τη 10η ημέρα της κυοφορίας. Τα ευρήματα που οφείλονται στη θεραπεία, ήσαν περιορισμένα σε όγκους του επιθηλίου του κόλπου, όψιμης εμφάνισης, τα οποία είχαν παρατηρηθεί με παρόμοια συχνότητα και χρόνο εμφάνισης, όπως και στην συνήθη μελέτη καρκινογόνου δυναμικού από το στόμα. Η δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε ότι η ζιδοβουδίνη δρα ως καρκινογόνος παράγοντας στο έμβρυο, σαν αποτέλεσμα της διαπλακουντιακής διέλευσής της.

Συμπεραίνεται ότι τα δεδομένα καρκινογόνου δυναμικού σαν αποτέλεσμα της διαπλακουντιακής διέλευσης της ζιδοβουδίνης από την πρώτη μελέτη αντιπροσωπεύουν έναν υποθετικό κίνδυνο, ενώ η μείωση του κινδύνου μετάδοσης του HIV από την μητέρα στο μη μολυσμένο παιδί από τη χρήση της ζιδοβουδίνης κατά την κύηση έχει αποδειχθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήναςκαψακίου:

Starches

Microcrystalline Cellulose

Sodium Starch Glycollate

Magnesium Stearate.

Επικάλυψη καψακίου:

Titanium dioxide

Gelatin

Indigo carmine E132

Polysorbate 80

Μελάνη εκτύπωσης:

Opacode S-1-27794 Black (περιέχει Black iron oxide E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία blister από PVC/φύλλο αλουμινίου που περιέχει 40 καψάκια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline α.ε.β.ε.

Λ. Κηφισίας 266

152 32 Χαλάνδρι

Αθήνα
Τηλ: 210 68 82 100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

6.4.1987

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ