

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Retrovir 100 mg, kapslar, hårda

Retrovir 250 mg, kapslar, hårda

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kapslar, hårda

Varje kapsel innehåller 100 mg eller 250 mg zidovudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Kapslar, hårda

100 mg: Vita ogenomskinliga gelatinkapslar med koden GSYJU.

250 mg: Blå/vita ogenomskinliga gelatinkapslar med koden GSJV2.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

De orala beredningsformerna av Retrovir är indicerade för antiretroviral kombinationsbehandling vid infektion med humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna och barn.

Kemoproylax med Retrovir är indicerat för att förhindra överföring

av hiv från gravida (efter 14:e graviditetsveckan) till deras foster och som primärt hivprofylax till nyfödda barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Retrovir ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Vuxna och ungdomar som väger minst 30 kg: Vanlig rekommenderad dos av Retrovir i kombination med andra antiretrovirala medel är 250 mg eller 300 mg 2 gånger dagligen.

Barn:

Retrovir 100 mg kapslar och Retrovir 10 mg/ml oral lösning finns tillgängliga för användning till barn.

Barn som väger mer än 21 kg och mindre än 30 kg:

Rekommenderad dos av Retrovir är två 100 mg kapslar 2 gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala medel.

Barn som väger minst 14 kg och mindre eller lika med 21 kg:

Rekommenderad dos av Retrovir är en 100 mg kapsel att tas på morgonen och två 100 mg kapslar att tas på kvällen.

Barn som väger minst 8 kg och mindre än 14 kg: Rekommenderad dos av Retrovir är en 100 mg kapsel 2 gånger dagligen.

Tillgängliga data är otillräckliga för specifika doseringsrekommendationer till barn som väger mindre än 4 kg (se nedan "Överföring mellan moder och foster" och avsnitt 5.2).

Vikt	På morgonen	På kvällen	Daglig dos
------	-------------	------------	------------

8-13 kg	en 100 mg kapsel	en 100 mg kapsel	200 mg
14-21 kg	en 100 mg kapsel	två 100 mg kapslar	300 mg
22-30 kg	två 100 mg kapslar	två 100 mg kapslar	400 mg
Alternativt kan barn som väger från minst 28 kg till och med 30 kg ta:			
28-30 kg	en 250 mg kapsel	en 250 mg kapsel	500 mg

Oral lösning finns tillgänglig för dosering till barn som väger mindre än 8 kg och till barn som väger mer än 8 kg men inte kan svälja kapslarna hela (se produktresumén för den orala lösningen).

Profylax mot överföring av hiv mellan moder och foster

Gravida kvinnor (efter 14:e graviditetsveckan) ges 500 mg/dag peroralt (100 mg fem gånger dagligen) fram till dess att värkarbetet börjar. Under värkarbete och förlossning ska Retrovir ges intravenöst i en dos av 2 mg/kg kroppsvikt under en timme följt av kontinuerlig intravenös infusion om 1 mg/kg/tim till dess navelsträngen har klippts av.

Nyfödda ges 0,2 ml/kg (2 mg/kg) kroppsvikt peroralt var 6:e timme med start inom 12 timmar efter födseln. Behandlingen fortsätter fram till 6 veckors ålder.

Uträkning av doser till nyfödda ska göras noggrant p.g.a de små mängder av oral lösning som behövs. För att underlätta

doseringsprecisionen ska en doseringsspruta av lämplig storlek med 0,1 ml-gradering användas för att säkerställa doseringen till nyfödda (se Produktresumé för oral lösning).

Hos nyfödda där peroral tillförsel inte är möjlig ska Retrovir ges intravenöst som infusion i en dos av 1,5 mg/kg kroppsvikt under 30 minuter var 6:e timme.

Vid planerat kejsarsnitt ska infusionen påbörjas 4 timmar före operation.

Om värkarbetet avstannar eller upphör ska Retrovir-infusionen avbrytas och den perorala behandlingen återupptas.

Dosjustering till patienter med hematologiska biverkningar

Utbyte av zidovudin ska övervägas hos patienter med kliniskt signifikant minskning av hemoglobinvärdet eller antalet neutrofila granulocyter. Andra eventuella orsaker till anemi eller neutropeni bör uteslutas. Dosminskning eller uppehåll av Retrovir bör 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 specifika data saknas. Eftersom försiktighet rekommenderas på grund av åldersrelaterade förändringar såsom försämrade njurfunktion och förändrade hematologiska värden bör dessa patienter kontrolleras före och under Retrovir-behandling.

Nedsatt njurfunktion

Rekommenderad dos till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) och till patienter med terminal

njursvikt som genomgår hemodialys eller peritonealdialys är 100 mg var 6-8:e timme (300–400 mg dagligen). Blodstatus och det kliniska svaret kan sedan påverka behovet av fortsatt dosjustering (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Data från 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 av 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). Om sådana tecken uppträder ska dosen reduceras och/eller dosintervallet förlängas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

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

Retrovir i peroral beredning ska inte ges till patienter med extremt lågt antal neutrofila granulocyter ($< 0,75 \times 10^9/l$) eller extremt låga hemoglobinvärden ($< 75 \text{ g/l}$ eller $4,65 \text{ mmol/l}$).

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 försiktighetsmått

Effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

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

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

Hematologiska biverkningar

Anemi (uppträder vanligen först efter 6 veckors behandling med Retrovir 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 (1200-1500 mg/dag) och hos patienter med dålig kvarvarande benmärgsfunktion före behandlingen, särskilt hos dem med avancerad hivsjukdom (se avsnitt 4.8).

Blodstatus bör följas noggrant. För patienter med avancerad symtomatisk hivsjukdom rekommenderas blodprovstagning åtminstone varannan vecka under de 3 första behandlingsmånaderna och därefter minst en gång i månaden. Beroende på patienternas allmäntillstånd kan blodstatus utföras mindre ofta, t ex en gång per månad till en gång var tredje månad.

Om hemoglobinhalten sjunker till mellan 75 g/l (4,65 mmol/l) och 90 g/l (5,59 mmol/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 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) inkluderande benigna symtom från magtarmkanalen (illamående, kräkningar och buksmärta), allmän sjukdomskänsla, aptitlöshet, viktnedgång, luftvägssymtom (snabba och/eller djupa andetag) eller neurologiska symtom (inkluderande muskelsvaghet).

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 metabolisk acidosis/laktacidosis, progressiv hepatomegali eller snabbt stigande nivåer av aminotransferaser.

Försiktighet bör iakttas vid behandling med zidovudin till patienter (framförallt till obesa kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller andra kända riskfaktorer för leversjukdom och leversteatos

(inkluderande 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. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalet; dessa 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 tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte nuvarande rekommendationer att ge antiretroviral behandling till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Lipoatrofi: Behandling med zidovudin har associerats med förlust av underhudsfett, vilket har kopplats till mitokondriell toxicitet. Incidensen och lipoatrofins svårighetsgrad 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

utvärderas för tecken på lipoatrofi under behandling med zidovudin och zidovudinnehållande produkter (Combivir och Trizivir). Vid misstanke om utveckling av lipoatrofi ska behandlingen bytas mot en alternativ regimen.

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 cirrhos [5-6 poäng på Child-Pugh-skala] 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 med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. 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 hivinfekterade 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 förvärrande symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus retinit, 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.

Patienter bör 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 kroppsmassindex), har fall av osteonekros rapporterats, speciellt hos patienter med avancerad hivsjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienter ska rådas att söka 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).

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 minskad eller 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 bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Probenecid ökar AUC av zidovudin med 106 % (intervall från 100 till 170 %). Patienter som får båda läkemedlen bör 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 totalmängden i plasma (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. Dessa observationer talar för att man noggrant bör följa fenytoinnivåerna hos patienter som samtidigt behandlas med de båda läkemedlen.

Atovakvon: Zidovudin tycks inte påverka farmakokinetiken av atovakvon. Farmakokinetisk 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 zidovudindoseringar om 500 eller 600 mg/dag verkar det osannolikt att en tre veckors, samtidig kur av atovakvon vid behandlingen av akut PCP skulle resultera i en ökad incidens av biverkningar som kan tillskrivas den förhöjda plasmakoncentrationen av zidovudin. Extra försiktighet ska iakttas vid övervakning av patienter som får långvarig atovakvonterapi.

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 bör 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 är inte rekommenderad 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. Doseringen av ett eller flera av läkemedlen ska reduceras vid behov.

Begränsade data från kliniska studier ger inga hållpunkter för en 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 hivinfektion hos gravida kvinnor, och

följaktig minskning av risk för hiv-överföring till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata (se avsnitt 5.3) och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor. I det här fallet, har zidovudin-behandling av gravida kvinnor, följt av behandling av det nyfödda barnet, visats minska överföring av hiv från moder till foster.

En stor mängd data från gravida kvinnor (fler än 3000 utfall från exponering under första trimestern och fler än 3000 utfall från exponering 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 människa 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 transplacental carcinogen 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 barn som exponerats för nukleosidanaloger i livmodern och/eller efter födelsen (se avsnitt 4.4).

Fertilitet

Zidovudin försämrade inte fertiliteten hos någotdera könet hos råttor som fick perorala doser upp till 450 mg/kg/dag. Det saknas data avseende effekterna av Retrovir på kvinnlig fertilitet hos

människa. Hos män har Retrovir inte visat sig påverka spermieantalet, spermiernas morfologi eller motilitet.

Amning

Efter administrering av en singeldos på 200 mg till hivinfekterade kvinnor var den genomsnittliga koncentrationen av zidovudin likartad i modersmjölk och serum. Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekten av Retrovir på förmågan att köra bil eller handha maskiner. Negativ effekt i detta avseende kan inte förutsägas utifrån läkemedlets farmakologiska egenskaper. Trots detta ska patientens kliniska tillstånd och biverkningsprofilen för Retrovir beaktas när man bedömer patientens förmåga att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen är likartad för vuxna och barn. De allvarligaste biverkningarna är anemi (som kan kräva transfusion), neutropeni och leukopeni. Dessa biverkningar uppträder mer frekvent vid högre dosering (1200-1500 mg/dag) hos patienter med avancerad hivsjukdom (särskilt när benmärgsreserven är låg före behandling) och framförallt hos patienter med CD4-celltal under $100/\text{mm}^3$. 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.

Följande biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med Retrovir.

Biverkningar ansedda som troligen relaterade till behandlingen är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som *mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$) 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, 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.

Mag-tarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående.

Vanliga: Kräkningar, diarré och buksmärta.

Mindre vanliga: Flatulens.

Sällsynta: Pankreatit. Pigmentering av munslemhinnan, smakförändringar, dyspepsi.

Lever och gallvägar

Vanliga: Förhöjda nivåer av leverenzymmer och bilirubin i blodet.

Sällsynta: Leverförändringar t ex svår hepatomegali med steatos.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Utslag, klåda.

Sällsynta: Urtikaria, nagel- och hudpigmentering, svettning.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Myalgi.

Mindre vanliga: Myopati.

Njuror och urinvägar

Sällsynta: Ändrad miktionsfrekvens.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Gynekomasti.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstillfället

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 placebogrupperna. 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 placebogrupperna, men transfusion var inte nödvändig. Anemin gick tillbaka inom 6 veckor efter avslutad Retrovir-behandling. Övriga biverkningar och laboratorieavvikelser förekom i samma utsträckning i Retrovir- och placebogrupperna. Konsekvenserna av långtidsexponering av Retrovir *in utero* eller hos spädbarn är inte kända.

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 undersökas ofta 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 hivinfekterade 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 hivsjukdom 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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom och tecken:

Inga specifika tecken eller symtom har identifierats efter akut överdosering med zidovudin förutom dem som angivits som biverkningar såsom trötthet, huvudvärk, kräkningar och enstaka rapporter av hematologiska störningar. Hos en patient som tagit en ospecificerad mängd zidovudin, med serumnivåer motsvarande efter en dos av 17 g, sågs inga kortsiktiga kliniska, biokemiska eller hematologiska sequele.

Behandling:

Patienterna ska övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och ges adekvat understödande behandling vid behov.

Hemodialys och peritonealdialys har sannolikt endast begränsad effekt på eliminationen av zidovudin men ökar eliminationen av glukuronidmetaboliten.

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 inkluderande hiv (Human Immunodeficiency Virus).

Zidovudin fosforyleras av cellulärt tyimidinkinas 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 en hämmare av och även som substrat för viralt omvänt transkriptas. Bildningen av proviralt 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 hivs omvända transkriptas är ungefär 100 gånger större än för cellulärt DNA polymeras alfa.

Klinisk virologi

Sambandet mellan hivs 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 hivsjukdom 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 "end-points" 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 studier 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 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 multidrogresistenta 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. Endera 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 hivpositiva 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 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 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 tillförelse.

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} maxnivåer 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 tim mikromolar eller 10,7 tim mikrogram/ml) som 200 mg 6 gånger dagligen hos vuxna (40,7 tim mikromolar eller 10,9 tim 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 till 4 timmar efter tillförelse av peroral dos, och 0,87, i prov taget 1 till 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.

Gravida

Zidovudins farmakokinetik har studerats 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. Plasmakoncentrationen av zidovudin hos det nyfödda barnet var ungefär likartad den hos modern under förlossningen vilket är förenligt med passiv transmission av läkemedlet över placenta.

Äldre

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 dock svagt mutagent vid test på muslymfomceller och var positivt i ett celltransformationstest *in vitro*. Klastogena effekter 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, inkluderande 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 utförd på apor jämfördes zidovudin enbart med kombinationen zidovudin och lamivudin vid exponering som motsvarar den hos människa. 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 dem

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 transplacentala 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 till 18 av dräktigheten. Ett år postnalt fann man en ökning av incidensen 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 uppkommande 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 transplacentala karcinogen verkan.

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

Reproduktionstoxikologiska effekter

Studier på dräktiga råttor och kaniner som fick zidovudin peroralt i doser 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 3000 mg/kg/dag, vilket är nära medianvärdet för den perorala letala dosen (3683 mg/kg), drabbades av uttalad maternell toxicitet. Dessutom påvisades en ökning av incidensen 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

Kapslar:

Kärna: majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat.

Hölje: titandioxid E 171, gelatin, indigokarmin E 132 (endast på 250 mg).

Tryckbläck: (opacode 10A1 black eller 10A2 black): shellack, svart järnoxid E 172, propylenglykol, ammoniumhydroxid 28 % (endast i opacode 10A1 black), stark ammoniumlösning (endast i opacode 10A2 black), kaliumhydroxid (endast i opacode 10A2 black).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Kapslar: 5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Kapslar: Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kapslar 100 mg: Plast (HDPE)- eller glasburk innehållande 100 kapslar. PVC/aluminium blisterförpackning innehållande 100 kapslar.

Kapslar 250 mg: PVC/aluminium blisterförpackning innehållande 40 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10588 (kapslar 100 mg)

10735 (kapslar 250 mg)

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet:

1987-05-08 (kapslar 100 mg)

1988-02-05 (kapslar 250 mg)

Förnyat godkännande:

2006-03-20 (kapslar 100 mg)

2006-03-20 (kapslar 250 mg)

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-29