PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Retrovir 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 10 mg zidovudin.
En injektionsflaska innehåller 200 mg/20 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Retrovir koncentrat till infusionsvätska är en klar, nästan färglös, steril vattenlösning med pH ca 5,5.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Retrovir för infusion är indicerad för korttidsbehandling vid svåra symtom på hivinfektion hos AIDS-patienter, som inte kan genomföra peroral behandling. Om möjligt ska Retrovir inte ges som monoterapi vid denna indikation (se avsnitt 5.1).

Kemoprofylax 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. Produkten är avsedd för korttidsbehandling av patienter som inte kan tillgodogöra sig peroral behandling (förutom under värkarbete och förlossning, se avsnitt 4.2 Profylax mot överföring av hiv mellan moder och foster).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Den utspädda lösningen ska ges som långsam intravenös infusion under 1 timme.

Preparatet får **INTE** ges intramuskulärt.

Spädning: Retrovir för infusion **ska** spädas före administrering (se avsnitt 6.6).

Vuxna: En dos av 1-2 mg/kg kroppsvikt som intravenös infusion var 4:e timme, vilket ger en motsvarande exponering (AUC) som en peroral dos på 1,5-3 mg/kg kroppsvikt var 4:e timme (600-1200 mg/dag till en patient som väger 70 kg). Rekommenderad peroral dos är 250 mg eller 300 mg 2 gånger dagligen. Denna dos ges som del i en behandlingsregim med flera läkemedel.

Retrovir för infusion ska endast ges så länge peroral terapi inte kan ges.

Barn
Det finns endast begränsade data om behandling av barn med Retrovir för infusion. Olika intravenösa doser mellan 80 och 160 mg/m^2 var 6:e timme (320-640 mg/m^2/dag) har givits. Exponeringen av en dos på 120 mg/m^2 var 6:e timme motsvarar ungefär den av en peroral dos på 180 mg/m^2 var 6:e timme. En peroral dos av Retrovir på 360-480 mg/m^2 per dag motsvarar ungefär en intravenös dos på 240-320 mg/m^2/dag.

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/timme 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 noggrannt 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 rätt peroral dosering 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 försämrad njurfunktion och förändrade hematologiska värden bör dessa patienter kontrolleras före och under Retrovir-behandling.

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion är den rekommenderade intravenösa dosen 1 mg/kg 3-4 gånger dagligen. Detta motsvarar den rekommenderade perorala dosen på 300-400 mg dagligen till denna patientkategori (biotillgänglighet 60-70 %). Blodstatus och det kliniska svaret kan sedan påverka behovet av fortsatt dosjustering.

För patienter med terminal njursvikt som genomgår hemodialys eller peritonealdialys är den rekommenderade dosen 100 mg var 6-8:e timme (300-400 mg dagligen) (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 annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Retrovir för infusion ska inte ges till patienter med extremt lågt antal neutrofila granulocyter (<0,75 x 10^9/l) eller extremt låga hemoglobinvärden (<75 g/l eller 4,65 mmol/l).

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

4.4 Varningar och försiktighet

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 för infusion. Dessa blodbiverkningar uppträdde mera frekvent vid högre doser (1200-1500 mg/dag peroralt) och hos patienter med dålig kvarvarande benmärgsfunktion före behandlingen, särskilt hos dem med avancerad hivsjukdom (se avsnitt 4.8).

Blodstatus bör följas noggrant. Blodprovstagning rekommenderas minst en gång i veckan för patienter som får behandling med Retrovir för infusion.

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 x 10^9/l och 1,0 x 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. Dokumentationen är begränsad för längre behandlingstider än 2 veckor med intravenöst Retrovir. Trots dosjustering kan blodtransfusioner vara nödvändiga hos patienter med kliniskt betydelsefull anemi (se avsnitt 4.3).

Laktacidos: laktacidos, 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, viktminskning, luftvägssymtom (snabba och/eller djupa andetag) eller neurologiska symtom (inkluderande muskelsvaghet).

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

Laktacidos har vanligtvis uppträtt efter några eller flera månaders behandling.

Behandlingen med zidovudin ska avbrytas vid symtomatisk hyperlaktatemi och metabolisk acidos/laktacidos, 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 postnatalt; 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 zidovudininnehållande produkter (Combivir och Trizivir). Vid misstanke om utveckling av lipoatrofi ska behandlingen bytas mot en alternativ regim.

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

till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbningar 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 immunreaktivering; 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).

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).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Begränsade data tyder på att samtidigt intag av zidovudin och rifampicin minskar AUC (ytan under plasmakoncentrationskurvan) för zidovudin med 48 % ± 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*. Samtidig användning av stavudin och 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Som en allmän regel vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hivinfektion hos gravida kvinnor, och följdaktig 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. För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Retrovir för infusion brukar ges inom slutenvård på sjukhus och information om effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner är vanligtvis inte relevant. Inga studier har utförts avseende effekten av Retrovir på förmågan att köra bil eller handha maskiner. En 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/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 B_{12}-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* (≥1/10), *vanliga* (≥1/100 till <1/10), *mindre vanliga* (≥1/1000 till <1/100), *sällsynta* (≥1/10 000 till <1/1000) och *mycket sällsynta* (<1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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: Laktacidos 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, bröstkorg och mediastinum
Mindre vanliga: Dyspné.
Sällsynta: Hosta

Mag-tarmkanalen
Mycket vanliga: Illamående.
Vanliga: Kräkningar, diarré och buksmärta.
Mindre vanliga: Flatulens.
Sällsynta: Pigmentering av munslemhinnan, smakförändringar, dyspepsi. Pankreatit.

Lever och gallvägar

Vanliga: Förhöjda nivåer av leverenzymer 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.

Njurar och urinvägar
Sällsynta: Ändrad miktionsfrekvens.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel
Sällsynta: Gynekomasti.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstillfället
Vanliga: Sjukdomskänsla.
Mindre vanliga: Asteni, feber och generaliserad smärta.
Sällsynta: Bröstsmärta, influensaliknande syndrom, frossbrytningar.

Erfarenheten av behandling med Retrovir för infusion under längre tid än 2 veckor är begränsad, även om vissa patienter behandlats i upp till 12 veckor. De vanligaste biverkningarna var anemi, neutropeni och leukopeni. Lokala reaktioner var ovanliga.

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

Biverkningar av Retrovir vid profylaktisk behandling för att förhindra överföring mellan moder och foster
I en placebokontrollerad studie var det ingen skillnad i biverkningar och laboratorieavvikelser mellan kvinnor i Retrovir-gruppen och placebogruppen. Det fanns dock en tendens att lätt till måttlig anemi var vanligare före förlossning hos de kvinnor som fick zidovudin.
I samma studie var hemoglobinvärdena marginellt lägre hos nyfödda i Retrovir-gruppen jämfört med placebogruppen, men 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 laktacidos, 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 kvarvarnande 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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom och tecken:
Inga specifika tecken eller symtom har identifierats efter akut överdosering med zidovudin förutom de som angivits som biverkningar.

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

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

Den fortsatta behandlingen bör ske efter klinisk indikation eller enligt rekommendation från nationell giftinformationscentral, där sådan finns.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosidanaloger. ATC kod: J05AF01.

Verkningsmekanism
Zidovudin är ett antiviralt medel som är högaktivt *in vitro* mot retrovirus inkluderande HIV (Human Immunodeficiency Virus).

Zidovudin fosforyleras av cellulärt tymidinkinas till ett 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. Användning av en proteashämmare i kombination med 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 karaktäriserat 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 (2mg/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:
Dos-oberoende kinetik observerades hos patienter som fick 1-timmes infusioner med 1-5 mg/kg 3-6 gånger dagligen. Plasmakoncentrationernas genomsnittliga toppvärden (C_{ss}max) och dalvärden (C_{ss}min) vid steady-state hos vuxna efter en 1-timmes infusion av 2,5 mg/kg var 4:e timme var 4,0 respektive 0,4 mikromol/l (eller 1,1 och 0,1 mikrogram/ml).

Distribution:
Den terminala halveringstiden i plasma är i genomsnitt 1,1 timme, totalclearance i genomsnitt 27,1 ml/minut/kg och distributionsvolymen i genomsnitt 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 renalt i form av denna metabolit. 3’-amino-3’-deoxitymidin (AMT) har identifierats som en metabolit av zidovudin efter intravenös tillförsel.

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

Barn

Absorption:

Den farmakokinetiska profilen för zidovudin hos barn över 5–6 månaders ålder är likartad den hos vuxna. Maxkoncentrationer vid steady-state var 1,46 mikrogram/ml efter en intravenös dos av 80 mg zidovudin/m^2 kroppsyta, 2,26 mikrogram/ml efter 120 mg/m^2 och 2,96 mikrogram/ml efter 160 mg/m^2.

Distribution:
Vid intravenös dosering var den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma 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 tillförsel 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/plasma 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
I jämförelse med friska individer har patienter med avancerad njursvikt 50 % högre maximal plasmakoncentration vid oral administrering. Systemisk exponering (mätt som area under koncentrations- och tidskurva för zidovudin) ökar med 100 % men ingen signifikant ändring i halveringstiden noteras. Vid njursvikt förekommer en påtaglig ackumulering av glukuronid huvudmetaboliten men denna tycks inte orsaka någon toxicitet. 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 råtta har inte givit 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 postnatalt 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 transplacental 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 råtta 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

Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år (Se avsnitt 6.6 för hållbarhet efter öppnande).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I glas (bärnstensfärgat, neutralt glas) med brombutyl-gummipropp innehållande 20 ml sterilt koncentrat. Tillhandahålls i förpackningar om 5 flaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Retrovir för infusion ska spädas före användning. Eftersom antimikrobiella konserveringsmedel inte ingår ska spädningen utföras under fullständigt aseptiska förhållanden, helst omedelbart före administreringen; allt överblivet innehåll i injektionsflaskan ska kasseras.

Erforderlig dos tillsätts och blandas med 5 % glukoslösning för infusion så att en slutlig zidovudinkoncentration av 2 mg/ml eller 4 mg/ml erhålls. Dessa lösningar är kemiskt och fysikaliskt stabila i upp till 48 timmar vid såväl 5 °C som 25 °C. Om grumlighet observeras i lösningen före eller efter spädningen eller under infusionen ska innehållet kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11764

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1993-02-19 / 2006-03-20

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-13