

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Retrovir 250 mg-Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 250 mg Zidovudin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

Hartgelatinekapseln mit einer undurchsichtigen blauen Kappe und einem undurchsichtigen weißen Körper, mit der Kodierung „GSJV2“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die oralen Arzneizubereitungen von Retrovir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen zur Behandlung von HIV-Infektionen bei Erwachsenen und Kindern indiziert.

Eine Retrovir-Chemoprophylaxe ist bei HIV-positiven Schwangeren (ab der 14. Schwangerschaftswoche) zur Verhütung einer maternal-foetalen HIV-Transmission und zur primären Prophylaxe einer HIV-Infektion des Neugeborenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Retrovir sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verschrieben werden.

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg:

Die übliche empfohlene Dosierung von Retrovir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen beträgt 250 oder 300 mg zweimal täglich.

Dosierung bei Kindern:

Zur Anwendung bei Kindern sind Retrovir 100 mg-Kapseln und Retrovir 100 mg/10 ml-Saft erhältlich.

Gewicht (kg)	Morgens	Abends	Tagesdosis (mg)
8-13	eine 100 mg Kapsel	eine 100 mg Kapsel	200
14-21	eine 100 mg Kapsel	zwei 100 mg Kapseln	300
22-30	zwei 100 mg Kapseln	zwei 100 mg Kapseln	400
Alternativ können Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 28 kg bis einschließlich 30 kg folgende Dosierung einnehmen:			
28-30	eine 250 mg Kapsel	eine 250 mg Kapsel	500

Zur Dosierung bei Kindern mit weniger als 8 kg und für jene Kinder mit mehr als 8 kg, die die Kapseln nicht schlucken können, ist ein Saft erhältlich (siehe Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml-Saft).

Dosierung zur Verhütung einer HIV-Übertragung von der Mutter auf das Ungeborene:

Schwangere (ab der 14. Schwangerschaftswoche) erhalten bis zum Einsetzen der Wehen eine orale Dosis von 500 mg Retrovir/Tag (5mal täglich 100 mg). Während der Wehen und der Entbindung wird Retrovir intravenös mit einer Initialdosis von 2 mg/kg Körpergewicht über 1 Stunde verabreicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1 mg/kg KG/Stunde bis zum Abklemmen der Nabelschnur.

Neugeborene sollen alle 6 Stunden 0,2 ml/kg (2 mg/kg) KG oral erhalten, beginnend innerhalb 12 Stunden nach der Geburt bis zum Alter von 6 Wochen.

Bei der Berechnung der Dosis von Neugeborenen muss aufgrund der kleinen Mengen des benötigten Saftes sorgfältig vorgegangen werden. Zur Erleichterung der Dosierungsgenauigkeit soll eine angemessen große Dosierspritze mit 0,1ml Skala verwendet werden, um die exakte orale Dosierung bei Neugeborenen sicherstellen zu können (siehe Fachinformation Saft).

Neugeborene, denen Retrovir nicht oral verabreicht werden kann, sollten alle 6 Stunden eine intravenöse Infusion von 1,5 mg Retrovir/kg KG, über 30 Minuten verabreicht, erhalten.

Bei einem geplanten Kaiserschnitt soll 4 Stunden vor dem Eingriff mit der Retrovir-Infusion begonnen werden. Im Fall von Senkwehen sollte die Infusion abgesetzt und Retrovir wieder oral verabreicht werden.

Dosisanpassung bei Patienten mit hämatologischen Nebenwirkungen:

Ein Austausch von Zidovudin sollte in Erwägung gezogen werden, wenn bei Patienten der Hämoglobinwert oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten klinisch signifikant abfällt. Andere mögliche Ursachen einer Anämie oder Neutropenie sollten ausgeschlossen werden. Eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Retrovir-Therapie sollte in Ermangelung alternativer Behandlungsmethoden in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Dosierung bei älteren Patienten:

Die Pharmakokinetik von Zidovudin wurde bei Patienten über 65 Jahren nicht untersucht, daher liegen für diese Altersgruppe keine speziellen Daten vor. Auf Grund altersbedingter Veränderungen wie verminderte Nierenfunktion und Änderungen der hämatologischen Parameter wird bei diesen Patienten vor bzw. während der Therapie mit Retrovir eine angemessene Überwachung empfohlen.

Dosierung bei Niereninsuffizienz:

Die empfohlene Dosierung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance \leq 10 ml/min) und bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, die eine Häm- oder Peritonealdialyse erhalten, beträgt 100 mg alle 6-8 Stunden (300-400 mg täglich). Hämatologische Parameter und das klinische Ansprechen können weitere Dosisanpassungen erforderlich machen (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Leberinsuffizienz:

Die Befunde von Patienten mit Leberzirrhose scheinen auf eine mögliche Akkumulation von Zidovudin infolge verminderter Glukuronidierung hinzuweisen. In diesen Fällen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, jedoch können keine detaillierten Empfehlungen aufgrund der großen Variabilität der Zidovudin-Expositionen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Lebererkrankung gegeben werden. Ist eine laufende Kontrolle der Zidovudin-Plasmaspiegel nicht möglich, sollte der Arzt besonders auf Anzeichen einer Unverträglichkeit, wie das Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen (Anämie, Leukopenie, Neutropenie), achten und die Dosis entsprechend reduziert und/oder die Intervalle zwischen den Einzeldosen verlängert werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Orale Retrovir Formulierungen dürfen nicht an Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Zidovudin oder einen der sonstigen in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile verabreicht werden.

Orale Retrovir Formulierungen sollen bei Patienten mit abnorm niedriger Anzahl neutrophiler Granulozyten (weniger als $0,75 \times 10^9/l$) oder abnorm niedriger Hämoglobinkonzentration (weniger als 7,5 g/dl oder 4,65 mmol/l) nicht verabreicht werden.

Die Anwendung von Retrovir ist bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie, die durch eine Phototherapie nicht ausreichend behandelt werden kann, sowie bei Neugeborenen mit erhöhten Transaminasewerten, die den oberen Grenzwert des Normalbereichs um das Fünffache übersteigen, kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Retrovir ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion oder AIDS. Patienten, die Retrovir oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können auch weiterhin opportunistische Infektionen und andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln.

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder Stavudin mit Zidovudin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hämatologische Nebenwirkungen:

Bei Patienten, die Retrovir erhalten, ist mit dem Auftreten von Anämie (meist 6 Wochen nach Beginn der Retrovir-Therapie, manchmal auch früher), Neutropenie (meist 4 Wochen nach Therapiebeginn, manchmal früher) und Leukopenie (meist erst nach Eintritt der Neutropenie) zu rechnen. Diese Veränderungen des Blutbildes traten häufiger bei höheren Dosierungen (1200-1500 mg/Tag) und bei Patienten mit präexistierenden Knochenmarksschäden, insbesondere bei Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, auf (siehe Abschnitt 4.8).

Blutbildkontrollen sollten regelmäßig durchgeführt werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener, symptomatischer HIV-Infektion wird generell empfohlen, Blutbildkontrollen während der ersten 3 Therapiemonate zumindest alle 2 Wochen, später monatlich durchzuführen. Je nach Allgemeinzustand des Patienten können Blutuntersuchungen in längeren Intervallen (z.B. alle 1-3 Monate) durchgeführt werden.

Wenn die Hämoglobin-Werte auf 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) bis 9 g/dl (5,59 mmol/l) absinken oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten auf $0,75 \times 10^9/l$ bis $1,0 \times 10^9/l$ abfällt, kann die Tagesdosis bis zur Erholung des Knochenmarks reduziert oder die Therapie für ca. 2-4 Wochen unterbrochen werden. Im Normalfall erholt sich das Knochenmark innerhalb von zwei Wochen und danach kann die Retrovir-Therapie mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer

ausgeprägten Anämie kann trotz Dosisreduktion die Notwendigkeit einer Bluttransfusion gegeben sein (siehe Abschnitt 4.3).

Laktatazidose:

Unter der Therapie mit Zidovudin wurden Fälle von Laktatazidose berichtet, die normalerweise mit Hepatomegalie und hepatischer Steatose assoziiert waren. Frühe Symptome (symptomatische Hyperlaktatämie) können in Form von benignen Verdauungsstörungen (Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen), allgemeinem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Symptomen des Respirationstraktes (Tachypnoe und/oder vertiefte Atmung) oder neurologischen Symptomen (einschließlich motorischer Schwäche) auftreten.

Laktatazidose weist eine hohe Mortalität auf und kann mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen einhergehen.

Laktatazidose trat im Allgemeinen wenige oder einige Monate nach Therapiebeginn auf.

Die Behandlung mit Zidovudin sollte bei Auftreten einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischen Azidose/ Laktatazidose, einer progressiven Hepatomegalie oder rasch ansteigenden Aminotransferasewerten abgebrochen werden.

Vorsicht ist bei der Behandlung mit Zidovudin von Patienten mit einer Hepatomegalie (vor allem bei übergewichtigen Frauen), Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen und hepatischer Steatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) geboten. Patienten mit einer zusätzlichen Hepatitis C-Infektion und einer Alpha Interferon- und Ribavirin-Therapie stellen eine spezielle Risikogruppe dar.

Patienten mit erhöhtem Risiko sollten genau beobachtet werden.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero: Nukleosid- und Nukleotid-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaße beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das in utero gegenüber Nukleosid- und Nukleotid-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Lipoatrophie:

Die Therapie mit Zidovudin wurde mit Verlust von subkutanem Fett assoziiert, dies steht in direktem Zusammenhang mit mitochondrialer Toxizität. Das Vorkommen und die Schwere der Lipoatrophie hängen mit der kumulierten Aufnahme zusammen. Dieser Fettverlust, der im Gesicht, an den Gliedmaßen und am Gesäß am offenkundigsten ist, könnte bei Umstellung auf eine Zidovudin freie Behandlung nicht reversibel sein. Patienten sollten regelmäßig auf Anzeichen von Lipoatrophie hin beobachtet werden, während einer Behandlung mit Zidovudin und Zidovudin hältigen Produkten (Combivir und Trizivir). Die Behandlung sollte auf ein alternatives Therapieregime umgestellt werden, wenn es einen Verdacht auf Entwicklung von Lipoatrophie gibt.

Gewicht und metabolische Parameter:

Eine Zunahme des Gewichtes und des Blut Lipid- und Glucose-Spiegels kann während einer antiretroviralen Therapie auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit Krankheitskontrolle und

Lebensstil zusammenhängen. Für Lipide gibt es in einigen Fällen Beweise für einen Behandlungseffekt, während es für Gewichtszunahme keinen überzeugenden Beweis gibt, dies in Zusammenhang mit einer Behandlung zu stellen. Zur Beobachtung von Blut Lipiden und Glucose wird auf etablierte HIV Behandlungsrichtlinien verwiesen. Lipid-Störungen sollten entsprechend klinisch behandelt werden.

Lebererkrankungen:

Die Zidovudin Clearance bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ohne Zirrhose [Child-Pugh Score: 5-6] ist jener von gesunden Personen ähnlich, daher ist keine Anpassung der Zidovudin-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Lebererkrankung [Child-Pugh Score: 7-15] können aufgrund der beobachteten großen Variabilität der Zidovudin-Exposition keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden, daher wird in dieser Patientengruppe die Anwendung von Zidovudin nicht empfohlen.

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer retroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, tragen ein erhöhtes Risiko schwerer, möglicherweise fataler hepatischer Nebenwirkungen. In Fällen einer antiviralen Kombinationstherapie mit Hepatitis B oder C, beachten Sie bitte die relevanten Produktinformationen dieser Arzneimittel.

Patienten mit einer schon vorher vorhandenen Lebererkrankung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, haben während einer antiretroviralen Kombinationstherapie ein erhöhtes Auftreten von Leberfunktionsabnormalitäten und sollten standardmäßig überwacht werden. Sollte eine Verschlechterung der Lebererkrankung auftreten, muss eine Unterbrechung oder Beendigung der Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom:

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine inflammatorische Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) bei Reaktivierung des Immunsystems wurde beobachtet; allerdings ist die beobachtete Zeit bis zum Ausbruch variabel und kann erst viele Monate nach dem Beginn der Behandlung auftreten.

Die Patienten sollten auf die möglichen Gefahren bei gleichzeitiger Anwendung von Retrovir und Selbstmedikation hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz:

Siehe Abschnitt 4.2.

Osteonekrose:

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Patienten mit einer Hepatitis C – Virus Co-Infektion: Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Anämie ist die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen limitierte Daten vor, die darauf hinweisen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Zidovudin und Rifampicin die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve) von Zidovudin um $48\% \pm 34\%$ gesenkt wird. Dies kann einen teilweisen oder totalen Verlust der Wirksamkeit von Zidovudin verursachen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit Zidovudin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin in Kombination mit Stavudin wirkt *in vitro* antagonistisch. Die gleichzeitige Anwendung von Stavudin mit Zidovudin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Probenecid vergrößert die AUC von Zidovudin auf 106% (im Bereich von 100-170%). Bei Patienten, die beide Arzneimittel erhalten, sollte die hämatologische Toxizität engmaschig überwacht werden.

Ein mäßiger Anstieg (28%) der maximalen Serumkonzentration (C_{\max}) von Zidovudin wurde beobachtet, wenn gleichzeitig Lamivudin verabreicht wurde. Insgesamt wurde der AUC-Wert jedoch nicht signifikant verändert. Zidovudin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lamivudin.

Bei einigen Patienten unter Zidovudin-Therapie wurde ein erniedrigter Phenytoin-Serumspiegel beobachtet, bei einem Patienten war der Phenytoin-Serumspiegel jedoch erhöht. Aufgrund dieser Beobachtungen sollte bei gleichzeitiger Verabreichung von Zidovudin und Phenytoin der Phenytoin-Serumspiegel sorgfältig kontrolliert werden.

Atovaquon: Zidovudin scheint nicht die Pharmakokinetik von Atovaquon zu beeinflussen. Allerdings haben pharmakokinetische Daten gezeigt, dass Atovaquon die Metabolismusrate von Zidovudin zu seinem Glucuronid-Metaboliten zu verringern scheint (steady state AUC von Zidovudin war um 33% erhöht und die maximale Plasmakonzentration von Glucuronid war um 19% verringert). Bei Zidovudin-Dosierungen von 500 oder 600 mg/Tag scheint es unwahrscheinlich, dass eine dreiwöchige, gleichzeitige Verabreichung von Atovaquon für die Behandlung von akuter PCP zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen führen würde, bedingt durch höhere Plasmakonzentrationen von Zidovudin. Patienten, die eine längere Atovaquon-Therapie erhalten, sollten mit besonderer Sorgfalt kontrolliert werden.

Die gemeinsame Verabreichung von Valproinsäure, Fluconazol oder Methadon und Zidovudin führte zu einem Anstieg der AUC und dementsprechend zu einer Verminderung der Clearance von Zidovudin. Da jedoch nur limitierte Daten vorliegen, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Es sollten jedenfalls alle Patienten unter Zidovudin-Therapie, die gleichzeitig Valproinsäure, Fluconazol oder Methadon einnehmen, genau hinsichtlich einer möglichen Zidovudin-Toxizität überwacht werden.

Es zeigte sich, dass es zu einer Verschlimmerung einer Anämie aufgrund von Ribavirin kommt, wenn Zidovudin Teil des HIV-Therapieregimes ist, obwohl der genaue Mechanismus noch zu klären ist. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Anämie ist die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte erwogen werden, Zidovudin in einer Kombinations-ART Therapie zu ersetzen, wenn diese bereits etabliert ist. Dies wäre besonders wichtig bei Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte von Zidovudin-induzierter Anämie.

Die gleichzeitige Anwendung potentiell nephrotoxischer oder myelosuppressiver Substanzen (z.B. systemisch verabreichtes Pentamidin, Dapson, Pyrimethamin, Cotrimoxazol, Amphotericin, Flucytosin, Ganciclovir, Interferon, Vincristin, Vinblastin und Doxorubicin), besonders zur Akutbehandlung, kann das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Therapie mit diesen Arzneimitteln erforderlich ist, wird eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion und der hämatologischen Parameter und gegebenenfalls eine Dosisreduktion einer oder mehrerer Substanzen empfohlen.

Limitierte Daten aus klinischen Studien weisen auf kein signifikant erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei gleichzeitiger Gabe von Zidovudin mit Cotrimoxazol, Pentamidin-Aerosol, Pyrimethamin und Aciclovir bei Prophylaxe-Dosierung hin.

Clarithromycin-Tabletten verringern die Aufnahme von Zidovudin.

Dies kann vermieden werden, indem zwischen der Verabreichung von Zidovudin und Clarithromycin ein Zeitabstand von mindestens 2 Stunden eingehalten wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden um folglich das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene zu verringern, die Daten aus den Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden. Im Falle von Zidovudin hat es sich gezeigt, dass durch die Anwendung von Zidovudin bei Schwangeren und die nachfolgende Behandlung ihrer Neugeborenen die Rate der maternofetalen HIV-Übertragung gesenkt wird.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 3000 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im 1. Trimester und mehr als 3000 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im 2. und 3. Trimester) deuten nicht auf eine Fehlbildungstoxizität hin. Retrovir kann während der Schwangerschaft angewendet werden wenn es klinisch notwendig ist. Auf Grundlage der erwähnten umfangreichen Daten ist ein Fehlbildungsrisiko beim Menschen unwahrscheinlich.

Zidovudin wurde in Tierstudien mit Reproduktions Toxizität assoziiert (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkstoffe von Retrovir können die zelluläre DNA Replikation hemmen und in einer Tierstudie wurde die transplazentare Karzinogenität von Zidovudin gezeigt. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Es wurde gezeigt, dass beim Menschen ein Plazenta Transfer von Zidovudin stattfindet.

Mitochondriale Funktionsstörung: Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Anhang 4.4).

Fertilität:

Zidovudin beeinträchtigte bei Ratten nach oralen Dosierungen bis zu 450 mg/kg KG/Tag weder die männliche noch die weibliche Fertilität. Es ist nicht bekannt, ob sich Zidovudin auf die Fertilität der Frau auswirkt. Bei Männern scheint Retrovir keinen Einfluss auf die Anzahl, die Morphologie und die Motilität der Spermien zu haben.

Stillzeit:

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 200 mg Zidovudin an HIV-infizierte Frauen wurden in der Milch und im Serum ähnliche mittlere Zidovudin-Konzentrationen gemessen.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter auf keinen Fall ihre Kinder stillen, um eine HIV Übertragung zu verhindern.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten über den Einfluss von Retrovir auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs sind außerdem keine nachteiligen Auswirkungen zu erwarten. Bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Retrovir zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Retrovir scheint bei Erwachsenen und Kindern ähnlich zu sein. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen äußern sich als Anämie (wobei in manchen Fällen Transfusionen erforderlich sein können) sowie Neutropenie und Leukopenie. Diese Nebenwirkungen traten häufiger bei höheren Dosen (1200-1500 mg/Tag) und bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (meist bei präexistierenden Knochenmarksschäden vor Beginn der Behandlung) auf, besonders bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter 100/mm³. Bei Auftreten dieser Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit präexistenter Neutropenie sowie niedrigen Hämoglobin- und niedrigen Serum-Vitamin-B₁₂-Spiegeln zu Beginn der Retrovir-Therapie wurde eine erhöhte Neutropenie-Inzidenz beobachtet.

Nachstehende unerwünschte Wirkungen wurden bei Patienten unter Retrovir-Therapie beschrieben. Die Nebenwirkungen, die sich aus einer Therapie mit Zidovudin ergeben können (Arzneimittelnebenwirkungen), sind im Folgenden nach Körpersystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit angeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Neutropenie, Leukopenie

Gelegentlich: Panzytopenie mit Knochenmarkhypoplasie, Thrombozytopenie

Selten: Mangel an Erythroblasten im Knochenmark

Sehr selten: Aplastische Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Laktatazidose ohne Vorliegen einer Hypoxämie, Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Beklemmung und Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Benommenheit

Selten: Krämpfe, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Schläfrigkeit

Herzerkrankungen

Selten: Kardiomyopathie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Nausea

Häufig: Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalschmerzen

Gelegentlich: Flatulenz

Selten: Pankreatitis, Pigmentierung der Mundschleimhaut, gestörtes Geschmackempfinden und Dyspepsie

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: erhöhte Leberenzym- und Bilirubin-Werte

Selten: Lebererkrankungen wie schwere Hepatomegalie mit Steatose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Exanthem, Pruritus

Selten: Urticaria, Pigmentierung von Finger- und Zehennägeln sowie der Haut, Schweißausbrüche

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie

Gelegentlich: Myopathie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: erhöhte Miktionsfrequenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Unwohlsein

Gelegentlich: Asthenie, Fieber und generalisierter Schmerz

Selten: Brustschmerzen und Grippe-ähnliches Syndrom, Schüttelfrost

Die verfügbaren Daten aus Placebo-kontrollierten und offenen Studien weisen darauf hin, dass die Inzidenz von Nausea und anderen häufig beobachteten Nebenwirkungen während der ersten Therapiewochen mit Retrovir laufend abnimmt.

Nebenwirkungen beim Einsatz zur Verhütung der HIV-Übertragung von der Mutter auf das Ungeborene:

In einer Placebo-kontrollierten Studie hat sich gezeigt, dass die Nebenwirkungen und Laborbefunde für Frauen in der Retrovir- und der Placebo-Gruppe ähnlich waren. Es gab jedoch die Tendenz zu einer leichten bis mäßigen Anämie, die bei den mit Zidovudin behandelten Schwangeren kurz vor der Entbindung etwas häufiger auftrat.

In dieser Studie war die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration bei mit Retrovir behandelten Neugeborenen geringfügig niedriger als in der Placebo-Gruppe, Transfusionen waren aber nicht erforderlich. Die Anämie klang innerhalb von 6 Wochen nach Beendigung der Therapie ab. Andere klinische Nebenwirkungen und Abweichungen bei Laborbefunden waren in der Retrovir- und der Placebo-Gruppe ähnlich. Ob die Retrovir-Exposition der Kinder in utero und der Neugeborenen Langzeitfolgen hat, ist unbekannt.

Fälle von Laktatazidose, manchmal fatal, normalerweise mit schwerer Hepatomegalie und hepatischer Steatose assoziiert, wurden bei Anwendung von Zidovudin berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Therapie mit Zidovudin wurde mit Verlust von subkutanem Fett assoziiert, dieser Fettverlust ist im Gesicht, an den Gliedmaßen und am Gesäß am offenkundigsten. Patienten, die mit Retrovir behandelt werden, sollten regelmäßig auf Anzeichen von Lipoatrophie hin beobachtet und befragt werden. Wenn es eine solche Entwicklung gibt sollt die Behandlung mit Retrovir nicht fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Zunahme des Gewichtes und des Blut Lipid und Glucose Spiegel kann während einer antiretroviralen Therapie auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine inflammatorische Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN, ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome:

Bis jetzt wurden keine spezifischen Symptome oder Anzeichen infolge einer akuten Überdosierung mit Zidovudin beobachtet, es traten nur die bereits erwähnten Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen und gelegentlich hämatologische Störungen auf. Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der nach Einnahme einer nicht näher quantifizierten Menge von Zidovudin einen Serumspiegel entsprechend einer Überdosierung von mehr als 17 g aufwies. Kurzfristig wurden keine klinischen, biochemischen oder hämatologischen Folgeerscheinungen identifiziert.

Behandlung:

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8), erforderlichenfalls sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Hämo- und Peritonealdialyse scheinen die Elimination von Zidovudin nur geringfügig zu beeinflussen, die Ausscheidung des Glukuronid-Metaboliten jedoch zu beschleunigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosidanaloga, ATC Code: J05A F01

Wirkungsmechanismus:

Zidovudin ist eine antivirale Substanz mit hoher *in-vitro*-Aktivität gegen Retroviren, einschließlich des humanen Immunodefizienz Virus (HIV).

Zidovudin wird sowohl in infizierten als auch in nicht-infizierten Zellen durch die zelluläre Thymidinkinase zum Monophosphat (MP) phosphoryliert. Die weitere Phosphorylierung von Zidovudin-MP zum Diphosphat (DP) und dann zum Triphosphat (TP) wird durch die zelluläre Thymidylatkinase beziehungsweise andere unspezifische Kinasen katalysiert. Zidovudin-TP wirkt als Inhibitor und als Substrat der viralen reversen Transkriptase. Durch den Einbau von Zidovudin-MP in die DNS-Kette und den nachfolgenden Kettenabbruch wird die Bildung proviraler DNS blockiert. Die Affinität von Zidovudin-TP für die HIV-codierte reverse Transkriptase ist ca. 100-fach höher als für die zelluläre DNS-Polymerase Alpha.

Klinische Virologie:

Die Relation zwischen *in-vitro*-Empfindlichkeit von HIV gegenüber Zidovudin und dem klinischen Ansprechen auf die Therapie wird noch weiter erforscht. *In-vitro*-Empfindlichkeitstests sind noch nicht standardisiert und die Ergebnisse variieren daher je nach verwendeter Methode. Nach längeren Therapiezyklen wurde eine verminderte *in-vitro*-Empfindlichkeit von HIV-Isolaten von Patienten gegenüber Zidovudin beobachtet. Die verfügbaren Informationen weisen darauf hin, dass Häufigkeit und Ausmaß einer Verminderung der *in-vitro*-Empfindlichkeit bei Patienten im Frühstadium bemerkenswert geringer ist als bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung.

Der klinische Einsatz von Zidovudin als Monotherapie wird durch eine Abnahme der Empfindlichkeit und durch das Auftreten Zidovudin-resistenter Stämme limitiert. In klinischen Studien weisen die Endpunktdaten darauf hin, dass Zidovudin vor allem in Kombination mit Lamivudin, aber auch in Kombination mit Didanosin oder Zalcitabin das Risiko der Progression und der Mortalität der Erkrankung signifikant reduziert. Bei zusätzlicher Verabreichung eines Proteaseinhibitors zur Kombination von Zidovudin und Lamivudin ergibt sich ein additiver Effekt, der sich in einer noch ausgeprägteren Verlangsamung der Progression der Erkrankung sowie in einer Steigerung der Überlebensrate im Vergleich zur Dualtherapie auswirkt.

Die antivirale Wirksamkeit von antiretroviralen Arzneimittelkombinationen wird derzeit *in vitro* untersucht. Klinische und *in-vitro*-Studien von Zidovudin in Kombination mit Lamivudin weisen darauf hin, dass Zidovudin-resistente Virusisolate wiederum Zidovudin-empfindlich werden können, wenn sie gleichzeitig eine Resistenz gegenüber Lamivudin erwerben. Weiters gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Zidovudin in Kombination mit Lamivudin das Auftreten einer Zidovudin-Resistenz bei Patienten, die vorher noch keine antiretrovirale Therapie erhielten, verzögert.

In vitro wurden keine antagonistischen Effekte mit Zidovudin und anderen antiretroviralen Wirkstoffen beobachtet (getestete Agentien: Abacavir, Didanosin, Lamivudin und Interferon-Alpha).

Resistenzen gegen Thymidinanaloga (zu denen Zidovudin gehört) wurden genau untersucht, diese sind mit einer stufenweisen Akkumulation von bis zu sechs spezifischen Mutationen der HIV-codierten reversen Transkriptase an den Codons 41, 67, 70, 210, 215 und 219 zu erklären. Viren erwerben durch Mutationskombinationen an den Codons 41 und 215 oder durch die Akkumulation von mindestens vier der sechs Mutationen eine phänotypische Thymidinanaloga-Resistenz. Da diese Thymidinanaloga-Mutationen alleine noch keine starken Kreuzresistenzen gegenüber anderen Nukleosiden vermitteln, kann eine nachfolgende Behandlung mit einem der anderen bekannten reverse Transkriptase-Inhibitoren durchgeführt werden.

Es existieren zwei Muster von Mutationen, die für Multimedikations-Resistenzen verantwortlich sind, sowohl für eine phänotypische AZT-Resistenz als auch für eine Resistenz gegenüber alle anderen bekannten reverse Transkriptase-Inhibitoren. Ein Muster ist durch Mutationen der HIV-codierten reversen Transkriptase an den Codons 62, 75, 77, 116 und 151 gekennzeichnet, das andere durch eine T69S Mutation mit einer 6-Basenpaar Insertion an derselben Position. Beim Auftreten einer dieser beiden Mutationsmöglichkeiten sind für zukünftige therapeutische Möglichkeiten sehr enge Grenzen gesetzt.

In der US ACTG076-Studie zeigte sich Retrovir als effektiv, die maternal-foetale Transmissionsrate von HIV-1 (23% Infektionsrate mit Placebo, hingegen 8% mit Zidovudin) zu senken, wenn Zidovudin (100 mg 5 mal/Tag) bei HIV-positiven Schwangeren (von Schwangerschaftswoche 14–34) und bei ihren Neugeborenen (2 mg/kg alle 6 Stunden) bis zur 6. Lebenswoche angewendet wird. Auch in der kürzeren 1998 Thailand CDC Studie zeigte sich die Effizienz von Retrovir als Monotherapie, die maternal-foetale Transmissionsrate zu senken: HIV-positive Schwangere erhielten von der 36. Schwangerschaftswoche bis zur Entbindung 300 mg 2 mal täglich. Die Infektionsrate lag dabei bei 19% für das Placebo, hingegen bei 9% für Zidovudin.

Diese Daten und Daten aus anderen vergleichenden Studien mit Zidovudin zeigten, dass eine kürzere Therapie der HIV-positiven Schwangeren (von der 36. Schwangerschaftswoche an) weniger effizient ist, als eine längere Therapie mit Zidovudin (von Schwangerschaftswoche 14-34), eine Reduktion der maternal-foetalen Transmissionsrate herbeizuführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene:

Resorption:

Zidovudin wird aus dem Darm gut resorbiert. Bei allen untersuchten Dosierungen betrug die Bioverfügbarkeit 60-70%. In einer Bioäquivalenzstudie wurden 16 Patienten 300 mg-Tabletten 2 mal täglich verabreicht. Ermittelt wurden die Werte für durchschnittlich maximale und minimale Plasmakonzentrationen und AUC ((CV%)C_[ss]max, C_[ss]min und AUC_[ss]): 8,57(54%) microM (2,29 µg/ml), 0,08(96%) microM (0,02 µg/ml) und 8,39(40%) h*microM (2,24 h*µg/ml).

Verteilung:

Nach intravenöser Gabe von Retrovir wurde eine durchschnittliche terminale Plasmahalbwertszeit von ca. 1,1 Stunden ermittelt. Die durchschnittliche totale Clearance betrug 27,1 ml/min/kg, das Verteilungsvolumen 1,6 l/kg.

Bei Erwachsenen betrug das durchschnittliche Konzentrationsverhältnis Liquor cerebrospinalis/Plasma von Zidovudin 2-4 Stunden nach oraler Gabe ca. 0,5. Daten weisen darauf hin, dass Zidovudin

plazentagängig ist und im Fruchtwasser und im fötalen Blut zu finden ist. Weiters wurde Zidovudin in der Samenflüssigkeit und in der Muttermilch nachgewiesen.

Die Plasmaproteinbindung ist relativ gering (34-38%) und Arzneimittelwechselwirkungen durch Verdrängung von den Bindungsstellen sind nicht zu erwarten.

Biotransformation:

Zidovudin wird hauptsächlich durch Konjugation zu einem inaktiven Glukuronid in der Leber eliminiert. Der Hauptmetabolit von Zidovudin in Plasma und Harn ist das 5'-Glukuronid. 50-80% der verabreichten Dosis werden in Form dieses Metaboliten mit dem Harn ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung von Zidovudin wurde der Metabolit 3'-Amino-3'-deoxythymidin (AMT) identifiziert.

Eliminierung:

Die renale Clearance von Zidovudin beträgt ein Vielfaches der Kreatinin-Clearance und weist auf eine signifikante tubuläre Sekretion hin.

Kinder:

Resorption:

Bei Kleinkindern ab 5-6 Monaten ist das pharmakokinetische Profil mit dem von Erwachsenen vergleichbar. Zidovudin wird gut aus dem Darm resorbiert und bei allen untersuchten Dosierungen betrug die Bioverfügbarkeit 60-74% mit einer mittleren Bioverfügbarkeit von 65%. Nach einer oralen Dosis von 120 mg Retrovir (orale Lösung)/m² Körperoberfläche wurde eine durchschnittliche maximale steady-state-Plasmakonzentration (C^{ss} max) von 4,45 µmol (1,19 µg/ml) festgestellt, nach einer Dosis von 180 mg/m² Körperoberfläche war die maximale steady-state-Plasmakonzentration (C^{ss} max) 7,7 µmol (2,06 µg/ml). Bei Kindern ist die systemische Verfügbarkeit bei einer Dosierung von 180 mg/m² 4mal täglich mit einer Dosierung von 200 mg 6mal täglich bei Erwachsenen vergleichbar (24 Stunden-AUC bei Kindern 40,0 µmol/h oder 10,7 µg/ml/h, bei Erwachsenen 40,7 µmol/h oder 10,9 µg/ml/h).

Verteilung:

Nach intravenöser Verabreichung von Zidovudin betrug die mittlere terminale Plasmahalbwertszeit 1,5 Stunden, die Gesamtkörper-Clearance 30,9 ml/min/kg.

Bei Kindern lag das durchschnittliche Konzentrationsverhältnis Liquor cerebrospinalis/Plasma von Zidovudin 0,5-4 Stunden nach oraler Gabe im Bereich von 0,52 – 0,85, sowie 1-5 Stunden nach 1-stündiger intravenöser Infusion bei 0,87. Während kontinuierlicher i.v. Infusion betrug das mittlere steady-state-Konzentrationsverhältnis Liquor cerebrospinalis/Plasma 0,24.

Biotransformation:

Der Hauptmetabolit ist das 5'-Glukuronid. Nach intravenöser Verabreichung wurden 29% in unveränderter Form im Harn nachgewiesen, 45% wurden als Glukuronid ausgeschieden.

Eliminierung:

Da die renale Clearance von Zidovudin ein Vielfaches der Kreatinin-Clearance beträgt, weist dies auf eine signifikante tubuläre Sekretion hin.

Limitierte Daten zur Pharmakokinetik bei Neugeborenen und Säuglingen weisen darauf hin, dass die Glukuronidierung von Zidovudin vermindert ist. Daraus ergibt sich eine erhöhte Bioverfügbarkeit, eine niedrigere Clearance und eine längere Halbwertszeit bei Säuglingen bis zu einem Alter von 14 Tagen. Nach diesem Zeitraum scheint die Pharmakokinetik ähnlich der bei Erwachsenen zu sein.

Schwangerschaft:

Die Pharmakokinetik von Zidovudin wurde in einer Studie an acht Frauen im dritten Trimenon der Schwangerschaft untersucht. Es gab keine Hinweise auf eine Wirkstoffakkumulation mit zunehmender Schwangerschaftsdauer; die Pharmakokinetik von Zidovudin war ähnlich wie bei nicht schwangeren Frauen. In Übereinstimmung mit der passiven Plazentagängigkeit des Wirkstoffs entsprachen die

Plasmakonzentrationen von Zidovudin bei den Neugeborenen denen der Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung.

Ältere Patienten:

Es sind keine spezifischen Daten zur Pharmakokinetik von Zidovudin bei älteren Patienten verfügbar.

Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wurde nach oraler Gabe von Zidovudin eine Zidovudinclearance von ca. 50% im Vergleich zu gesunden Personen mit normaler Nierenfunktion ermittelt. Hämo- und Peritonealdialyse haben keinen wesentlichen Einfluss auf die Ausscheidung von Zidovudin, erhöhen jedoch die Ausscheidung des inaktiven Glukuronid-Metaboliten (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz:

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen limitierte Daten zur Pharmakokinetik von Zidovudin vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität:

Es gab keine Hinweise einer mutagenen Wirkung im Ames-Test. Zidovudin wirkte jedoch in einem Mäuse-Lymphom-Zell-Test schwach mutagen und war in einem *in-vitro*-Zelltransformationstest positiv. Bei einer *in-vitro*-Studie mit menschlichen Lymphozyten sowie bei *in-vivo*-Untersuchungen mit Mäusen und Ratten (Mikronukleus-Test), die wiederholt unterschiedliche Dosierungen oral verabreicht bekamen, wurden klastogene Effekte beobachtet. Bei einer *in-vivo*-zytogenetischen Studie an Ratten zeigten sich keine Chromosomenveränderungen. Bei Untersuchungen an Lymphozyten aus dem peripheren Blut von elf AIDS-Patienten wurden bei den Patienten, die Retrovir erhielten, häufiger Chromosomenbruchstellen beobachtet als bei Patienten ohne Retrovir-Therapie. Eine Pilotstudie zeigte, dass Zidovudin in die nukleare Leukozyten-DNA von Erwachsenen inkorporiert wird, auch bei Schwangeren, denen Zidovudin zur Behandlung von HIV-1 Infektionen oder zur Prävention der Virusübertragung von der Mutter auf das Kind verabreicht wird. Zidovudin wurde auch in die Leukozyten-DNA des Nabelschnurblutes von Kindern, deren Mütter mit Zidovudin behandelt wurden, inkorporiert.

Eine transplazentare Gentoxizitätsstudie an Affen verglich Zidovudin alleine mit der Kombination von Zidovudin und Lamivudin bei human-äquivalenter Exposition. Die Studie zeigte, dass es bei den Foeten, die in utero der Kombination ausgesetzt waren, in einem größeren Ausmaß zur Einlagerung von Nukleasidanalogue-DNA in viele foetale Organe und zu einer stärkeren Telomerenverkürzung kam, als bei jenen die nur Zidovudin alleine erhielten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist jedoch unklar.

Karzinogenität:

In Studien zur Karzinogenität von oral verabreichtem Zidovudin wurden bei Mäusen und Ratten vaginale Epitheltumore, die mit Verzögerung auftraten, festgestellt. In einer Folgestudie zur intravaginalen Karzinogenität wurde die Hypothese bestätigt, dass diese vaginalen Tumoren als Folge einer lokalen Langzeitexposition des Vaginalepithels durch hohe Konzentrationen von unmetabolisiertem Zidovudin im Urin auftreten. Andere geschlechts- oder speziesspezifische Tumoren wurden nicht beobachtet.

In zwei zusätzlichen Studien wurde die transplazentare Karzinogenität an Mäusen untersucht. In einer Studie, die vom amerikanischen National Cancer Institute durchgeführt wurde, verabreichte man die maximal tolerierte Dosis von Zidovudin an trächtige Mäuse vom 12. bis 18. Tag der Gestation. Ein Jahr nach dem Wurf kam es bei den Nachkommen, die den höchsten Zidovudin-Konzentrationen ausgesetzt waren (420 mg/kg der trächtigen Mäuse), zu einem Anstieg der Tumorraten in Lunge, Leber und den Geschlechtsorganen der weiblichen Tiere.

In der zweiten Studie wurde Mäusen Zidovudin über 24 Monate in Dosierungen bis zu 40 mg/kg verabreicht, beginnend pränatal ab dem 10. Tag der Gestation. Außer vaginalen Neoplasien, die verzögert auftraten, wurden keine Auswirkungen festgestellt, die auf Zidovudin zurückzuführen waren. Die Inzidenz und der Zeitpunkt des Auftretens dieser Tumore war vergleichbar mit den Ergebnissen der

oralen Standardstudie. Aus dieser zweiten Studie lässt sich also kein Beweis einer durch Zidovudin hervorgerufenen transplazentaren Karzinogenität ableiten.

Zusammenfassend kann aus den Daten der ersten Studie lediglich ein hypothetisches Risiko einer transplazentaren Karzinogenität abgeleitet werden, während die Reduktion des Übertragungsrisikos von HIV von der Mutter auf das Ungeborene durch die Anwendung von Zidovudin bereits klinisch belegt ist.

Reproduktions Toxizität

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen, während der Hauptphase der Organogenese, denen Zidovudin oral mit Dosierungen von bis zu 450 und 500 mg/kg/Tag jeweils verabreicht wurden, zeigten keinen Hinweis auf Teratogenität. Es gab allerdings einen statistisch signifikanten Anstieg in fötaler Resorption bei Ratten bei einer Dosierung von 150 bis 450 mg/kg/Tag und bei Kaninchen bei 500 mg/kg/Tag.

Eine separate Studie zeigte anschließend, dass Ratten bei einer Dosierung von 3000 mg/kg/Tag, welche sehr nahe der oralen medianen letalen Dosis ist (3683 mg/kg/Tag), eine deutliche maternale Toxizität und einen Anstieg in der Inzidenz von fötalen Fehlbildungen zeigten. Es wurde in dieser Studie bei einer niedrigeren Dosierung (600 mg/kg/Tag oder weniger) kein Hinweis auf Teratogenität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Natriumcarboxymethylstärke
Magnesiumstearat

Hartgelatine kapsel:

Titandioxid E171
Gelatine
Indigocarmin E132

Drucktinte (schwarze Tinte Opacode 10A1 oder 10A2):

Schellack
schwarzes Eisenoxid E172
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid, 28% (nur in der schwarzen Tinte Opacode 10A1)
Konzentrierte Ammonium Lösung (nur in der schwarzen Tinte Opacode 10A2)
Kaliumhydroxid (nur in der schwarzen Tinte 10A2)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumfolien-Blister mit 40 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18277

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. Mai 1987 / 20. März 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

NR, apothekenpflichtig