

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RETROVİR 250 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül 250 mg zidovudin içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Mavi kapaklı beyaz gövdeli sert jelatin kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RETROVİR'in oral formülasyonları, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte erişkinlerin ve çocukların tedavisinde diğer anti-retroviral ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılmak üzere endikedir.

RETROVİR kemoprofilaksisi, HIV-pozitif hamile kadınlarda (hamileliğin 14. haftasından sonra) ve yeni doğan bebeklerde, HIV'in maternal-fötal geçiş oranını azalttığı gösterildiğinden endikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

RETROVİR uygulanması HIV enfeksiyonunun tedavisi konusunda deneyimli bir hekim tarafından yürütülmelidir.

Erişkinler ve en az 30 kg ve üstü adolesanlar:

Diğer antiretroviral ilaçlarla kombine olarak RETROVİR'in önerilen dozu günde iki kere 250 mg veya günde iki kere 300 mg'dır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Tüm dozun uygulanmasının sağlanması için kapsüllerin açılmadan yutulması önerilmektedir. Kapsülleri yutamayan hastalar için kapsüller açılabilir ve toz az miktarda yarı katı gıdalara veya sıvılara eklenebilir. Eklendikten sonra hemen tüketilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda oral zidovudin klirensi normal renal fonksiyona sahip sağlıklı deneklerdeki klirensin yaklaşık %50'sidir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi <10 ml/dk) hastalara günde 300-400 mg verilmesi uygundur. Hematolojik parametreler ve klinik cevap sonraki doz ayarlaması ihtiyacını etkileyebilir. Hemodiyaliz ve periton diyalizinin, zidovudinin eliminasyonu üzerinde önemli hiçbir etkisi yokken, glukuronid metabolitinin eliminasyonu artar. Periton diyalizi ve hemodiyaliz ile hayatını sürdüren son dönem böbrek hastalığı olanlar için önerilen doz, 6–8 saatte bir 100 mg'dır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Siroz hastalarıyla ilgili veriler, karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda, glukuronidasyonun azalmasından dolayı zidovudin birikimi olabileceğini göstermektedir. Sirozu olmayan hafif karaciğer yetmezlikli [Child-Pugh puanı 5-6] hastalarda zidovudin klirensi sağlıklı kişilerdeki gibidir, bu nedenle doz ayarlaması gerekmez. Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği [Child-Pugh puanı 7-15] olan hastalarda zidovudin maruziyetinin gösterdiği değişkenlik nedeniyle özgün doz önerisinde bulunulamaz ve bu nedenle bu hastalarda zidovudin kullanılması önerilemez.

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı 30 kg'dan az ve en az 9 kg olan çocuklarda:

Diğer antiretroviral ilaçlarla kombine kullanılan RETROVİR'in önerilen dozu, günde iki kere 9 mg/kg'dır. Zidovudin ile maksimum doz günde iki kere 300 mg'ı (günlük 600 mg) aşmamalıdır.

Vücut ağırlığı 9 kg'dan az ve en az 4 kg olan çocuklarda:

Zidovudinin önerilen dozu diğer antiretroviral ilaçlarla kombine kullanılan günde iki kere alınan 12 mg/kg'dır.

Vücut ağırlığı 4 kg'dan daha az olan çocuklarda:

Özel doz önerisinde bulunmak için yeterli bilgi bulunmamaktadır (bkz. Maternal-fötal geçişin önlenmesi; Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda zidovudin farmakokinetiği çalışılmamıştır ve buna dair özgül bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak, yaşlı hastalarda böbrek işlevlerinin azalması ve hematolojik parametrelerde değişiklikler gibi yaşa bağlı değişimler göz önünde bulundurularak, RETROVİR kullanımı öncesinde ve kullanım süresince bu hastaların uygun şekilde izlenmesi önerilir.

Hematolojik advers reaksiyon gösteren hastalar:

Hemoglobin seviyesi 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) ile 9 g/dl (5,59 mmol/l) arasına ya da nötrofil sayısı $0,75 \times 10^9/l$ ile $1,0 \times 10^9/l$ arasına düşen hastalarda RETROVİR dozunun azaltılması veya kesilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Maternal-fötal geçişin önlenmesinde doz:

Aşağıdaki RETROVİR doz rejimlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

ACTG 076 çalışması: Doğum başlayıncaya kadar hamilelere (gestasyonun 14. haftasından sonra) önerilen oral doz 500 mg/gün'dür (günde 5 kez 100 mg). Doğum süresince ve doğum anında RETROVİR intravenöz olarak bir saatin üzerinde 2 mg/kg dozunda verilmeli ve bunu takiben göbek kordonu klempleninceye kadar 1 mg/kg/saat dozunda sürekli infüzyonla uygulanmalıdır.

Yeni doğan bebeğe doğumdan sonra 12 saat içinde RETROVİR başlanarak, 6 saatte bir oral yolla 0,2 mL/kg (2 mg/kg) dozunda uygulanmalı ve 6 haftalık oluncaya kadar devam edilmelidir. İnfantlarda doğru dozu uygulayabilmek için uygun ölçüde enjektör kullanımı sağlanmalıdır. Oral yolla ilaç alamayan bebeklere RETROVİR intravenöz olarak 6 saatte bir, 30 dakikadan uzun süreli infüzyonlarla 1.5 mg/kg dozunda verilmelidir.

Thailand-Centers for Disease Control (CDC) çalışması: Hamilelerde önerilen, gestasyonun 36. haftasından itibaren doğum başlayıncaya kadar günde 2 kez oral yolla 300 mg ve doğumun başlamasından sonuna kadar her 3 saatte bir oral yolla 300 mg RETROVİR uygulanmasıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

RETROVİR, zidovudine veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

RETROVİR, nötrofil sayısı anormal ölçüde düşük ($0,75 \times 10^9/l$ 'den az) veya hemoglobin seviyesi anormal ölçüde düşük (7,5 g/dl veya 4,65 mmol/l'den az) olan hastalara uygulanmamalıdır.

RETROVİR, fototerapi dışında tedavi gerektiren hiperbilirubinemisi olan ya da transaminaz düzeyi normalin üst sınırının beş katına kadar yükselmiş olan yenidoğanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedavi ile etkili viral süpresyonun cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olsa da kalıntı bir risk göz ardı edilemez. Ulusal kılavuzlara uygun olarak bulaşmayı önleyecek önlemlerin alınması gerekir.

RETROVİR, HIV enfeksiyonunun ya da AIDS hastalığının tedavisini sağlamaz. RETROVİR veya başka herhangi bir antiretroviral tedavisi gören hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonları gelişmeye devam edebilir.

Rifampisin veya stavudin ile birlikte zidovudinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hematolojik advers reaksiyonlar:

RETROVİR alan hastalarda anemi (genellikle 6 haftalık RETROVİR tedavisinden önce görülmemekle birlikte bazen daha erken görülebilir), nötropeni (genellikle 4 haftalık tedaviden önce görülmemekle birlikte bazen daha erken görülebilir) ve lökopeni (genellikle nötropeniye ikincil olarak) gelişmesi beklenebilir. Bu durum, yüksek RETROVİR dozlarında (1200-1500 mg/gün) ve tedavi öncesi kemik iliği rezervi yetersiz olan, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı bulunan kişilerde daha sık meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hematolojik parametrelerin dikkatle izlenmesi gerekir. İlerlemiş semptomatik HIV hastalığı olanlarda, kan testlerinin ilk 3 aylık tedavi süresinde en az 2 haftada bir ve daha sonra en az ayda bir yapılması önerilir. Hastanın genel durumuna bağlı olarak, kan testleri daha az sıklıkta (örneğin 1 ila 3 ayda bir) yapılabilir.

Hemoglobin değerinin 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) ila 9 g/dl'ye (5,59 mmol/l) düştüğü veya nötrofil sayısının $0,75 \times 10^9/l$ ila $1,0 \times 10^9/l$ 'ye düştüğü hastalarda kemik iliğinin toparlandığına dair kanıt görülünceye kadar günlük doz azaltılabilir. Bir diğer seçenek olarak, kemik iliğindeki toparlanma RETROVİR tedavisine kısa bir ara (2 ila 4 hafta) verilerek hızlandırılabilir. Kemik iliğinin toparlanması genellikle 2 hafta içerisinde görülür ve bu süreden sonra RETROVİR tedavisi azaltılmış dozda yeniden başlatılabilir. Ağır anemisi olan hastalarda doz ayarlaması transfüzyon gereksinimini mutlaka ortadan kaldırmaz (bkz. Bölüm 4.3).

Laktik asidoz:

Zidovudin kullanımında genellikle hepatomegali ve hepatik steatoz ile ilişkili laktik asidoz rapor edilmiştir. Erken semptomları (semptomatik hiperlaktatemi) arasında benign sindirim semptomları (bulantı, kusma ve karın ağrısı), spesifik olmayan halsizlik, iştah kaybı, kilo kaybı, solunum semptomları (hızlı ve/veya derin nefes alma) veya nörolojik semptomlar (motor güçsüzlük dahil) bulunmaktadır.

Laktik asidoz yüksek mortaliteye sahiptir ve pankreatit, karaciğer yetmezliği ya da böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilir.

Laktik asidoz genellikle tedaviye başlandıktan sonra birkaç ay içerisinde görülmüştür.

Semptomatik hiperlaktatemi ve metabolik/laktik asidoz, progresif hepatomegali veya aminotransferaz seviyelerinde ani artış durumlarında zidovudin tedavisine ara verilmelidir.

Hepatomegalisi, hepatiti ya da karaciğer hastalığı ve hepatik steatoz için bilinen diğer risk faktörleri (bazı tıbbi ürünleri ve alkol kullanımını da içeren) olan hastalarda (özellikle obez kadınlarda) nükleozit analogları kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Eş zamanlı hepatit C enfeksiyonu olan ve alfa interferon ve ribavirin ile tedavi edilen hastalarda özel bir risk söz konusudur.

Yüksek riskli hastalar yakından izlenmelidir.

In utero maruziyet sonrası mitokondriyal fonksiyon bozukluğu:

Nükleozit ve nükleotit analogları, mitokondriyal fonksiyonu değişik derecelerde etkileyebilir; bu etki en fazla stavudin, didanozin ve zidovudin ile görülmüştür. *In utero* ve/veya postnatal olarak nükleozit analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir ve bunlar ağırlıklı olarak zidovudin içeren tedavi rejimleri ilgili olmuştur. Bildirilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipasemi). Bu reaksiyonlar sıklıkla geçici olmuştur. Geç ortaya çıkan nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) seyrek olarak bildirilmiştir. Bu gibi nörolojik bozuklukların geçici veya kalıcı olup olmadığı şu anda bilinmemektedir. Nükleozit ve nükleotit analoglarına *in utero* maruz kalan ve özellikle nörolojik bulgular olmak üzere bilinmeyen etiolojinin şiddetli klinik bulgularını gösteren çocukların hepsi için bu bulgular göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu bulgular, HIV'nin dikey geçişini önlemek için hamile kadınlarda antiretroviral tedavinin kullanılmasıyla ilgili mevcut önerileri etkilememektedir.

Lipoatrofi:

Zidovudin tedavisi, mitokondriyal toksisite ile bağlantılı olan subkutan yağ kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Lipoatrofinin insidansı ve şiddeti kümülatif maruziyet ile ilgilidir. En belirgin olarak yüzde, ekstremitelerde ve kalçalarda görülen bu yağ kaybı zidovudin içermeyen bir rejime geçilmesinin ardından geri döndürülmeyebilir. Zidovudin ve zidovudin içeren diğer ürünler (COMBİVİR ve TRİZİVİR) ile tedavi sırasında hastalar lipoatrofi bulguları açısından düzenli olarak değerlendirilmeli ve lipoatrofi gelişiminden şüpheleniliyorsa tedavide alternatif bir rejime geçiş yapılmalıdır.

Kilo ve metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi sırasında kiloda ve kan lipitleri ve glukozu düzeylerinde artış görülebilir. Bu gibi değişiklikler hastalık kontrolü ve yaşam şekli ile kısmen bağlantılı olabilir. Lipitler için, bazı vakalarda tedavi etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır; ancak kilo alımı için, bunun herhangi bir özel tedaviyle ilişkisine dair kuvvetli kanıt bulunmamaktadır. Kan lipitleri ve glukozunun takibi için mevcut HIV tedavisi kılavuzlarına başvurulmalıdır. Lipit bozukluklarının tedavisi klinik açıdan uygun olduğu şekilde yapılmalıdır.

Karaciğer bozukluğu:

Siroz olmaksızın hafif derecede karaciğer bozukluğu (Child-Pugh skoru 5-6) olan hastalarda zidovudin klirensi sağlıklı gönüllülerdekine benzer olmuştur; bu nedenle, zidovudinin dozunun ayarlanması gerekmez. Orta ila şiddetli derece karaciğer bozukluğu (Child-Pugh skoru 7-15) olan hastalarda zidovudin maruziyetinde görülen yüksek değişkenlik nedeniyle spesifik doz önerilerinde bulunulamaz; bu nedenle, bu hasta grubunda zidovudin kullanımı önerilmemektedir.

Kronik hepatit B ya da C hastası olup kombinasyon antiretroviral tedavisi gören hastalarda şiddetli ve potansiyel olarak fatal hepatik advers olay riski artar. Hepatit B ya da C için eş zamanlı antiviral tedavi için bu ilaçların ürün bilgilerine bakınız.

Kronik aktif hepatit dahil olmak üzere önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kombinasyon antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyon bozukluğu sıklığı artar ve bu hastalar standart uygulamaya göre takip edilmelidir. Bu hastalarda karaciğer hastalığında kötüleşmeye dair kanıt olduğunda tedaviye ara verilmesi ya da tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün reaktivasyon sendromu:

Kombinasyon antiretroviral tedavi (KART) başlangıcında şiddetli bağışıklık sistemi yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara ya da semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar KART başlangıcından sonraki ilk birkaç hafta ya da ay içinde gözlenir. İlişkili örnekler arasında sitomegalovirüs retinitisi, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi yer alır. Herhangi bir enflamatuvar semptom gecikmeksizin değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır. İmmün reaktivasyon durumunda otoimmün hastalıkların (örneğin, Graves hastalığı ve otoimmün hepatit) meydana geldiği de bildirilmiştir; diğer yandan, ortaya çıkış süresi değişkendir ve tedavi başlatıldıktan aylar sonra meydana gelebilir.

Hastalar eş zamanlı olarak kullandıkları diğer ilaçların yaratacağı riskler konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Yaşlılarda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanım:

Bkz. Bölüm 4.2.

Osteonekroz:

Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünoşüpresyon, yüksek beden kitle indeksini içeren) olduğu düşünülmekle birlikte, özellikle ileri HIV hastalığı olan ve/veya uzun süre kombinasyon antiretroviral tedavisi (KART) gören hastalarda olmak üzere osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrısı/acısı, eklem sertliği ya da hareket güçlüğü geliştiğinde hekime başvurmaları önerilmelidir.

Hepatit C koenfeksiyonu olan hastalar:

Artmış anemi riski nedeniyle ribavirin ile birlikte zidovudin kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sınırlı olan veriler, zidovudin ve rifampisin birlikte kullanıldığında zidovudinin EAA (plazma konsantrasyonu eğri altı alanı) değerinin 48 ± 34 oranında azaldığını göstermektedir. Bu durum zidovudin etkililiğinin kısmen veya tamamen kaybolmasına neden olabilir. Zidovudin ile birlikte rifampisin kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Zidovudin ile stavudinin birlikte kullanımı *in vitro* olarak antagonistiktir. Zidovudin ile birlikte stavudin kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Probenesid zidovudinin EAA'sını %106 artırmaktadır (aralık %100 ile %170). Her iki ilacı birlikte kullanan hastaların hematolojik toksisite açısından yakından takip edilmesi gereklidir.

Lamivudin ile birlikte kullanıldığında zidovudinin C_{maks} 'ında orta düzeyde bir artış (%28) gözlemlenmiştir, ancak genel maruziyet (EAA) anlamlı ölçüde etkilenmemiştir. Zidovudinin lamivudin farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur.

RETROVİR kullanan bazı hastalarda fenitoin kan seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiş, bir hastada ise seviyenin yüksek olduğu görülmüştür. Bu gözlemler, fenitoin seviyelerinin her iki tıbbi ürünü de kullanan hastalarda dikkatle izlenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Atovakuon:

Zidovudinin atovakuon farmakokinetiğini etkilediği düşünülmemektedir. Bununla birlikte, farmakokinetik veriler atovakuonun zidovudinin glukuronid metabolitine metabolizma oranını azalttığını göstermiştir (kararlı durumda zidovudin EAA değeri %33 artmış ve glukuronid pik plazma konsantrasyonu %19 azalmıştır). Zidovudinin 500 veya 600 mg/gün dozlarında, akut PCP tedavisi için üç haftalık, eş zamanlı atovakuon tedavisinin daha yüksek zidovudin plazma konsantrasyonlarına bağlı yan etki insidansını artırmasının mümkün olmadığı düşünülmektedir. Uzun süreli atovakuon tedavisi gören hastaların izlenmesinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

Valproik asit, flukonazol ya da metadonun zidovudin ile eş zamanlı kullanımının EAA artışı ve buna bağlı olarak klirens azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Sınırlı veri bulunduğundan bu bulguların klinik açıdan önemi açıklığa kavuşmamıştır fakat zidovudin valproik asit, flukonazol ya da metadon ile eş zamanlı kullanıldığında hastalar zidovudinin potansiyel toksisitesi açısından yakından izlenmelidir.

HIV tedavisinin bir parçası olarak zidovudin kullanıldığı durumlarda ribavirin kaynaklı anemi alevlenmesi rapor edilmiştir, ancak etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Artmış anemi riski nedeniyle zidovudin ile birlikte ribavirin kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Halihazırda birlikte kullanılıyorsa, kombinasyon ART rejiminde zidovudinin değiştirilmesi düşünülmelidir. Bu durum özellikle zidovudin nedenli anemi öyküsü olan hastalarda önemlidir.

Potansiyel olarak nefrotoksik ya da miyelosüpresif ilaçlarla (örneğin; sistemik pentamidin, dapson, pirimetamin, ko-trimoksazol, amfoterisin, flusitozin, gansiklovir, interferon, vinkristin, vinblastin ve doksorubisin) birlikte, özellikle akut tedavide, uygulanması zidovudine karşı advers reaksiyon riskini artırabilir. Bu tıbbi ürünlerden herhangi biriyle eş zamanlı tedavi uygulanması gerekiyorsa, böbrek işlevi ve hematolojik parametrelerin izlenmesinde daha dikkatli olunmalı ve gerekirse bir veya daha fazla ilacın dozu azaltılmalıdır.

Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, profilakside kullanılan dozlarda kotrimoksazol, aerolize pentamidin, primethamin ve asiklovirin zidovudine karşı advers reaksiyon riskini anlamlı derecede artırdığını göstermemektedir.

Klaritromisin tabletleri zidovudin emilimini azaltmaktadır. Zidovudin ile klaritromisin alımı arasında en az iki saat ara verilerek bu durum engellenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Yaşlı hastalarda veya renal veya hepatik yetmezliği bulunan hastalarda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık potansiyeli bulunan kadınlara zidovudin kullanımı süresince uygun bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

RETROVİR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Genel bir kural olarak, gebe kadınlarda HIV enfeksiyonunun tedavisi için antiretroviral ajanların kullanımına ve sonuç olarak HIV enfeksiyonunun yenidoğana dikey geçiş riskini azaltmaya karar verirken hayvan çalışmalarından elde edilen veriler (bkz. Bölüm 5.3) ve gebe kadınlar üzerindeki klinik deneyim göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut durumda zidovudinin gebe kadınlarda kullanımının ve takibinde yenidoğanın tedavisinin HIV'in maternal-fötal geçiş oranını azalttığı gösterilmiştir.

Gebe kadınlardan elde edilen büyük miktarda veri (birinci trimesterden 3000'den fazla sonuç ve ikinci ve üçüncü trimester maruziyetinden 3000'den fazla sonuç) malformatif toksisiteye işaret etmemektedir. Klinik açıdan gerekliyse RETROVİR gebelik döneminde kullanılabilir. Bahsedilen büyük miktardaki verilere göre insanlarda malformatif risk muhtemel değildir.

Zidovudin, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi bulgularıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). RETROVİR'in etkin maddeleri hücrel DNA replikasyonunu inhibe edebilir ve bir hayvan çalışmasında zidovudinin transplasental karsinojen olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir. İnsanlarda zidovudinin plasental transferinin gerçekleştiği gösterilmiştir.

Mitokondriyal fonksiyonda bozukluk:

Nükleozit ve nükleotit analoglarının *in vitro* ve *in vivo* ortamlarda değişken seviyede mitokondriyal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Nükleozit analoglarına *in utero* ortamda ve/veya doğumdan sonra maruz kalan HIV-negatif bebeklerde mitokondriyal fonksiyonda bozukluk bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

HIV ile enfekte kadınlara tek doz 200 mg zidovudin verilmesini takiben sütteki ve serumdaki ortalama zidovudin konsantrasyonunun benzer olduğu saptanmıştır. HIV geçişini önlemek için, HIV ile enfekte kadınların bebeklerini hiçbir koşul altında emzirmemeleri önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Zidovudin, 450 mg/kg/gün'e kadar verilen oral dozlarda erkek veya dişi sıçanlarda fertilitiyi etkilememiştir. RETROVİR'in kadınlarda fertilitite üzerindeki etkisine dair veri mevcut değildir. Erkeklerde ise RETROVİR'in sperm sayısına, şekline veya motilitesine etkisi olduğu gösterilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RETROVİR'in araç kullanma performansı veya makine kullanma becerisi üzerine etkilerini araştıran çalışma bulunmamaktadır Ek olarak, ilacın farmakolojisinden yola çıkarak bu tip aktivitelere etkisi tahmin edilemez. Bununla beraber, hastanın klinik durumu ve RETROVİR'in yan etki profili hastanın araç ve makine kullanma becerisi değerlendirilirken akılda tutulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Erişkinlerdeki ve çocuklardaki advers reaksiyon profili benzerdir. En ciddi advers reaksiyonlar anemi (transfüzyon gerektirebilir), nötropeni ve lökopeniyi içerir. Bu advers reaksiyonlar, yüksek dozlarda (1200-1500 mg/gün) ve ileri seviyede HIV hastalığı olanlarda (özellikle tedavi öncesi kemik iliği rezervi zayıf olduğunda) ve özellikle de CD4 hücre sayımı

100/mm³'ten az olan hastalarda daha sıklıkla gözlemlenmiştir. Doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4)

RETROVİR tedavisi başlangıcında nötrofil sayımları, hemoglobin seviyeleri ve serum vitamin B12 seviyeleri düşük olan hastalarda nötropeni insidansı daha yüksek olmuştur.

RETROVİR ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki olaylar bildirilmiştir.

En azından muhtemelen tedavi ile ilişkili olduğu düşünülen advers olaylar (advers ilaç reaksiyonları) vücut sistemi, organ sınıfı ve mutlak sıklığa göre aşağıda verilmiştir. Sıklık sınıflandırması şu şekildedir:

Çok yaygın:	≥1/10
Yaygın:	≥1/100 ila <1/10
Yaygın olmayan:	≥1.000 ila <1/100
Seyrek:	≥1/10.000 ila <1/1.000
Çok seyrek:	<1/10.000
Bilinmiyor:	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın:	Anemi, nötropeni ve lökopeni
Yaygın olmayan:	Kemik iliği hipoplazisiyle birlikte pansitopeni, trombositopeni
Seyrek:	Saf eritrosit aplazisi
Çok seyrek:	Aplastik anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek:	Hipoksemi olmaksızın laktik asidoz, anoreksi
---------	--

Psikiyatrik hastalıkları

Seyrek:	Anksiyete ve depresyon
---------	------------------------

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Sersemlik hali
Seyrek:	İnsomnia (uykusuzluk), parestezi, somnolans, mental aktivite kaybı, konvülsiyonlar

Kardiyak hastalıkları

Seyrek:	Kardiyomiyopati
---------	-----------------

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan:	Dispne
Seyrek:	Öksürük

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın:	Bulantı
Yaygın:	Kusma, karın ağrısı ve ishal
Yaygın olmayan:	Flatulans (mide ve bağırsakta aşırı gaz toplanması)
Seyrek:	Oral mukoza pigmentasyonu, tat bozukluğu ve dispepsi, pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Karaciğer enzimleri ve bilirübin kan düzeylerinde yükselme
Seyrek: Steatoz ile birlikte ciddi hepatomegali gibi karaciğer bozuklukları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü ve kaşıntı
Seyrek: Tırnak ve deride pigmentasyon, ürtiker ve terleme

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji
Yaygın olmayan: Miyopati

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Sık idrara çıkma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Kırıklık, yorgunluk
Yaygın olmayan: Ateş, yaygın ağrı, asteni
Seyrek: Üşüme-titreme, göğüs ağrısı ve grip benzeri sendrom

Plasebo kontrollü ve açık etiketli araştırmalardan elde edilen veriler, mide bulantısı ve sık bildirilen diğer klinik advers reaksiyonların insidansının RETROVİR tedavisinin ilk haftalarından itibaren zaman içinde sürekli olarak azaldığını göstermektedir.

Maternal-fötal geçişin önlenmesine yönelik RETROVİR kullanımında görülen advers reaksiyonlar:

Plasebo kontrollü bir çalışmada, genel klinik advers reaksiyonlar ve laboratuvar testlerindeki anormallikler kadınlar için RETROVİR ve plasebo gruplarında benzer olmuştur. Bununla birlikte, zidovudin ile tedavi edilen kadınlarda doğum öncesinde hafif ve orta şiddette aneminin daha fazla görülme eğilimi olmuştur.

Aynı çalışmada, bu endikasyonla RETROVİR'e maruz kalan bebeklerdeki hemoglobin konsantrasyonları, plasebo grubundaki bebeklerin hemoglobin konsantrasyonlarına göre, biraz daha düşük olmuş, fakat transfüzyon gerekli olmamıştır. Anemi, RETROVİR tedavisinin tamamlanmasından sonra 6 hafta içinde düzelmiştir. Diğer klinik advers reaksiyonlar ve laboratuvar testlerindeki anormallikler RETROVİR ve plasebo gruplarında benzer olmuştur. İntrauterin dönemde ve bebeklik döneminde RETROVİR'e maruz kalmanın uzun vadedeki sonuçları bilinmemektedir.

Zidovudin kullanımı ile birlikte genellikle şiddetli hepatomegali ve hepatik steatoz ile ilişkili ve bazen ölümcül olabilen laktik asidoz vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Zidovudin ile tedavi en çok yüz, uzuvlar ve kalçada belirgin olan deri altı yağ dokusu kaybı ile ilişkilendirilmiştir. RETROVİR tedavisi alan hastalar lipoatrofi bulguları açısından yakından takip edilmeli ve değerlendirilmelidir. Lipoatrofi geliştiği görülürse, RETROVİR tedavisi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Antiretroviral tedavi sırasında kilo ile kan lipitleri ve glukoz seviyeleri artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kombinasyon antiretroviral tedavisi (KART) başlangıcında şiddetli immün yetmezliği bulunan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı inflammatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Otoimmün hastalıklar da (örneğin, Graves hastalığı ve otoimmün hepatit) raporlanmıştır; ancak, raporlanan başlangıç zamanı değişkendir ve bu olaylar tedavi başlangıcından aylar sonra ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Özellikle genel olarak bilinen risk faktörleri, ileri HIV hastalığı ya da uzun süreli kombinasyon antiretroviral tedavisi (KART) kullanan hastalarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bulgu ve belirtiler:

Zidovudinün aşırı dozunun akut alınmasını takiben; burada belirtilen halsizlik, baş ağrısı, kusma ve ara sıra olan hematolojik problemler gibi istenmeyen etkiler olarak listelenenler dışında başka özel bir semptom veya bulgu tanımlanmamıştır. Belirlenemeyen miktarda zidovudin alan ve 17 g'dan daha yüksek bir doz aşımı ile uyumlu serum seviyeleri olan bir hastada kısa dönem klinik, biyokimyasal veya hematolojik bir sekel saptanmamıştır.

Tedavisi:

Hastalar toksisite belirtileri açısından yakından izlenmeli (bkz. Bölüm 4.8) ve gerekli destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz ve periton diyalizinin zidovudinün atılımı üzerinde görüldüğü kadarıyla sınırlı bir etkisi vardır, fakat diyaliz glukuronid metabolitinin eliminasyonunu hızlandırır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanılan antiinfektifler, nükleozid analogu
ATC Kodu: J05AF01

Etki mekanizması:

Zidovudin, HIV dahil olmak üzere retrovirüslere karşı *in vitro* yüksek etkili bir antiviral ajandır.

Zidovudin, hem enfekte olmuş hem de enfekte olmamış hücrelerde hücrel timidin kinaz ile monofosfat (MP) türevine fosforillenir. Sonrasında zidovudin-MP'nin difosfata (DP) ve daha sonra da trifosfat (TP) türevine fosforilasyonu sırasıyla hücrel timidilat kinaz ve spesifik olmayan kinazlar yoluyla katalize edilir. Zidovudin-TP, viral revers transkriptazın bir

inhibitörü ve substratı olarak görev yapar. Daha fazla proviral DNA oluşumu, zidovudin-MP'nin zincire dahil edilmesi ve daha sonra zincirin sonlanması yoluyla bloke edilir. Zidovudin-TP'nin HIV revers transkriptaz için yarışması hücrel DNA polimeraz alfa için olandan yaklaşık 100 kat daha fazladır.

Klinik viroloji:

HIV'in zidovudine karşı *in vitro* duyarlılığı ve tedaviye klinik yanıt arasındaki ilişki hala araştırılmaktadır. *In vitro* duyarlılık testi standardize edilmemiştir ve bu nedenle sonuçlar metodolojik faktörlere göre değişebilir. Uzun süreli RETROVİR tedavisi uygulanmış hastalardan elde edilen HIV izolatlarında zidovudine karşı *in vitro* duyarlılığın azaldığı bildirilmiştir. Mevcut veriler, erken HIV hastalığı için *in vitro* duyarlılıktaki azalmanın sıklığı ve derecesinin, ilerlemiş hastalığa göre, belirgin derecede az olduğunu göstermektedir.

Zidovudin dirençli suşların ortaya çıkmasıyla birlikte duyarlılıktaki azalma klinik olarak zidovudin monoterapisinin kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Klinik çalışmalarda, klinik sonlanım noktası verileri zidovudinin, özellikle de lamivudinle ve ayrıca didanozin veya zalsitabinle kombinasyon halinde kullanıldığında, hastalık ilerleme ve mortalite riskinde anlamlı azalma sağladığını göstermektedir. Zidovudin ve lamivudinle birlikte kombinasyon halinde proteaz inhibitörü kullanımının, tek başına çift kombinasyonu kullanımına göre, hastalık ilerlemesini geciktirme ve sağ kalımı artırma açısından ilave fayda sağladığı gösterilmiştir.

Antiretroviral ajanların kombinasyonlarının *in vitro* antiviral etkililiği araştırılmaktadır. Lamivudin ile kombinasyon halinde zidovudinin klinik ve *in vitro* çalışmaları, zidovudine karşı dirençli virüs izolatlarının aynı zamanda lamivudine karşı direnç kazandığında zidovudine karşı duyarlı hale gelebildiğini göstermektedir. Klinik çalışma bulguları, önceden antiretroviral tedavi almamış bireylerde lamivudin artı zidovudinin zidovudine karşı dirençli izolatların ortaya çıkışını geciktirdiğini göstermiştir.

Zidovudin ve diğer antiretroviraller arasında *in vitro* olarak antagonistik etki görülmemiştir (test edilen ajanlar: abakavir, didanozin, lamivudin ve interferon-alfa).

Timidin analoglarına (zidovudin bunlardan biridir) karşı direncin özellikleri iyi belirlenmiştir. Bu direnç; HIV revers transkriptazın 41, 67, 70, 210, 215 ve 219 numaralı kodonlarında sayısı altıya varan spesifik mutasyonun kademeli birikimi ile gerçekleşir. 41. ve 215. kodonlardaki mutasyonların kombinasyonu veya altı mutasyondan en az dördünün birikmesiyle virüsler timidin analoglarına karşı fenotipik direnç geliştirir. Bu timidin analogu mutasyonları yalnız başına herhangi bir diğer nükleozide karşı yüksek düzeyde çapraz dirence neden olmaz; böylece onaylanmış diğer revers transkriptaz inhibitörlerinin daha sonra kullanılabilmesine olanak tanır.

İlki HIV revers transkriptazın 62, 75, 77, 116 ve 151 numaralı kodonlarındaki mutasyonları ile karakterize olan ve ikincisi T69S mutasyonunu ve 6 bazlık çiftin aynı pozisyona girmesini içeren iki farklı paterndeki çoklu ilaç direnci mutasyonları zidovudine ve aynı zamanda onaylı diğer nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine karşı fenotipik dirence yol açar. Bu iki farklı paterndeki çoklu nükleozit direnç mutasyonlarının her ikisi de gelecekte terapötik seçeneklerini büyük ölçüde kısıtlar.

ABD'deki ACTG076 çalışmasında, HIV-pozitif gebe kadınlarda (gebeliğin 14-34'üncü haftasından itibaren) RETROVİR kullanımının ve takiben yenidoğan bebeklerinin 6 haftalık

olana kadar tedavisinin (her 6 saatte bir 2 mg/kg), HIV-1'in anneden fetüse geçiş oranını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (enfeksiyon oranı plasebo için %23 ve zidovudin için %8). Daha kısa süreli 1998 Tayland CDC çalışmasında, gebeliğin 36. haftasından doğuma kadar sadece oral RETROVİR tedavisi kullanılması (günde iki kez 300 mg), HIV'in maternal-fötal geçiş oranını azaltmıştır (enfeksiyon oranı plasebo için %19, zidovudin için %9). Bu ve maternal-fötal HIV geçişini önlemek için zidovudin rejimlerini karşılaştıran yayımlanmış bir çalışmadan elde edilen veriler, perinatal HIV geçişini önlemekte kısa maternal tedavilerin (gebeliğin 36. haftasından itibaren) daha uzun süreli maternal tedavilerden (gebeliğin 14-34'üncü haftasından itibaren) daha az etkili olduğunu göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Zidovudin bağırsaktan iyi emilir ve araştırılan bütün doz seviyelerinde biyoyararlanımı %60-70 arasında olmuştur. Biyodeşdeğerlilik çalışmasına göre, günde iki defa 300 mg zidovudin tablet alan 16 hastada kararlı durum ortalama (%CV) $C^{[ss]}_{maks}$, $C^{[ss]}_{min}$ ve $EAA^{[ss]}$ seviyeleri sırasıyla 8,57 (%54) mikromol (veya 2,29 mikrogram/ml), 0,08 (%96) mikromol (veya 0,2 mikrogram/ml) ve 8,39 (%40) saat*mikromol (2,24 saat*mikrogram/ml) olmuştur.

Dağılım:

İntravenöz zidovudinle yapılan araştırmalarda ortalama terminal plazma yarılanma ömrü 1,1 saat, ortalama toplam vücut klirensi 27,1 ml/dk/kg ve görünür dağılım hacmi 1,6 l/kg olmuştur.

Erişkinlerde doz uygulamasından 2-4 saat sonra ortalama beyin-omurilik sıvısı/plazma zidovudin konsantrasyonu oranı yaklaşık 0,5 olarak bulunmuştur. Veriler, zidovudinin plasentadan geçtiğini ve amniyon sıvısı ve fetüs kanında bulunduğunu göstermektedir. Zidovudin, semen ve sütte de saptanmıştır.

Plazma proteinlerine bağlanma göreceli olarak düşüktür (%34-38) ve bağlanma bölgesindeki yer değişimine bağlı ilaç etkileşimleri beklenmez.

Biyotransformasyon:

Zidovudin, primer olarak hepatik konjugasyon ile bir inaktif glukuronide edilmiş metabolite elimine edilir. Zidovudinin plazma ve idrardaki en önemli metaboliti 5'-glukuroniddir ve renal atılım yoluyla elimine edilen dozun yaklaşık %50-80'ini oluşturur. Zidovudinin intravenöz uygulanması sonrasında 3'amino-3'-deoksitimidin (AMT) metaboliti de saptanmıştır.

Eliminasyon:

Zidovudinin renal klirensi kreatinin klirensinden önemli ölçüde yüksektir ve bu durum anlamlı derecede tübüler sekresyonunun olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

Emilim:

5-6 aylıktan büyük çocuklarda zidovudinin farmakokinetik profili erişkinlerdeki ile benzerdir. Araştırılan bütün doz seviyelerinde zidovudin bağırsaktan iyi emilir; biyoyararlanımı %65'lik

bir ortalamayla %60-74'tür. $C_{maks}^{[ss]}$ seviyeleri, 120 mg (solüsyon olarak)/m² vücut yüzey alanı dozunda RETROVİR verildikten sonra 4,45 mikromol (1,19 mikrogram/ml) ve 180 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda 7,7 mikromol (2,06 mikrogram/ml) olmuştur. Çocuklarda günde dört defa 180 mg/m² dozlarında sistemik maruziyet (24 saat EAA 40,0 saat mikromol veya 10,7 saat mikrogram/ml), günde altı defa 200 mg alan erişkinlerdekine (40,7 saat mikromol veya 10,9 saat mikrogram/ml) benzer olmuştur.

Dağılım:

İntravenöz dozdan sonra ortalama terminal plazma yarılanma ömrü ve toplam vücut klirensi sırasıyla 1,5 saat ve 30,9 ml/dk/kg olmuştur.

Çocuklarda ortalama beyin-omurilik sıvısı/plazma zidovudin konsantrasyonu oranı, oral tedavide uygulamadan 0,5-4 saat sonra belirlendiği gibi, 0,52-0,85 arasında değişirken, intravenöz tedavide bir saatlik infüzyondan 1-5 saat sonra 0,87 olmuştur. Sürekli intravenöz infüzyon sırasında, ortalama kararlı durum beyin-omurilik sıvısı/plazma konsantrasyonu oranı 0,24 olmuştur.

Biyotransformasyon:

Majör metabolit 5'-glukuroniddir. İntravenöz uygulamadan sonra dozun %29'u değişmemiş olarak idrarda tespit edilmiştir ve %45'i glukuronid şeklinde atılmıştır.

Eliminasyon:

Zidovudin renal klirensi kreatinin klirensinden önemli ölçüde yüksektir ve bu durum anlamlı derecede tübüler sekresyonunun olduğunu göstermektedir.

Yenidoğan ve küçük bebeklerdeki farmakokinetik üzerine elde edilen mevcut veriler, zidovudin glukuronidasyonunun azalması sonucu biyoyararlanımının arttığını, klirensinin azaldığını ve 14 günlükten küçük bebeklerde yarılanma ömrünün uzadığını göstermektedir, fakat sonrasında farmakokinetiği erişkinlerde bildirilenle benzerlik gösterir.

Gebelik

Hamileliğin son trimesterinde 8 hastada zidovudin farmakokinetiği araştırılmıştır. Hamileliğin ilerleyen dönemlerinde zidovudin birikimine dair hiçbir kanıt bulunamamıştır. Zidovudin farmakokinetiğinin hamile olmayan erişkinlerdekine benzer olduğu belirlenmiştir. Zidovudin plasentadan pasif geçişi ile uyumlu olarak, doğumda bebeğin plazmasındaki zidovudin konsantrasyonunun doğum sırasında annedeki plazma konsantrasyonu ile aynı olduğu saptanmıştır.

Geriyatrik popülasyon

65 yaşın üzerindeki hastalarda zidovudin farmakokinetiğine ilişkin özel bir veri bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda oral uygulamanın ardından görülen zidovudin klirensi normal renal fonksiyonu olan sağlıklı kişilerde bildirilenin yaklaşık %50'si olmuştur. Hemodiyaliz ve periton diyalizinin zidovudin eliminasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi yokken inaktif glukuronid metabolitinin eliminasyonu ise artar (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda zidovudin farmakokinetiğiyle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenite:

Ames testinde herhangi bir mutajenisite kanıtı görülmemiştir. Buna karşın, zidovudin fare lenfoma hücrelerinde yapılan testlerde zayıf mutajenik aktivite göstermiş ve bir *in vitro* hücre transformasyon deneyi de pozitif sonuçlanmıştır. İnsan lenfositlerinde yapılan bir *in vitro* deneyde ve sıçan ve farelerde yapılan *in vivo* oral tekrarlamalı dozlu mikroçekirdek deneylerinde klastojenik etkiler görülmüştür. Sıçanlardaki bir *in vivo* sitogenetik çalışmasında kromozom hasarı görülmemiştir. 11 AIDS hastasının periferik kan lenfositlerinin incelendiği bir çalışmada RETROVİR alan hastalarda kromozom kırılması sıklığı RETROVİR almayanlardakinden daha yüksek bulunmuştur. Pilot bir çalışmada, zidovudini anneden çocuğa viral geçişi önlemek veya HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için kullanan gebe kadınlar da dahil olmak üzere erişkinlerde, zidovudinin lökosit nükleer DNA'sına katılımı gösterilmiştir. Zidovudinin ayrıca zidovudin tedavisi alan annelerin bebeklerinin kordon kanı lökositlerinin DNA'larına da katılımı olmuştur. Maymunlarda yürütülen bir transplasental genotoksisite çalışmasında insanlara eşdeğer maruziyetlerde tek başına zidovudin ile zidovudin+lamivudin kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Çalışmada kombinasyona *in utero* maruziyeti olan fetüslerde, tek başına zidovudine maruziyete kıyasla, nükleozit analogu-DNA katılımı birçok fetal organda daha yüksek seviyelerde olmuştur ve telomer kısalmasının daha fazla olduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Karsinojenisite:

Farelerde ve sıçanlarda zidovudin ile yapılan oral karsinojenisite çalışmalarında geç ortaya çıkan vajinal epitelyal tümörler gözlenmiştir. Diğer bir intravajinal karsinojenisite çalışması, vajinal tümörlerin kemirgenlerin vajinal epitelinin idrardaki yüksek konsantrasyonlardaki metabolize olmamış zidovudine uzun dönem maruz kalması sonucu oluştuğu hipotezini doğrulamıştır. Diğer türlerin her iki cinsinde de zidovudinden kaynaklanan bundan başka tümörlere rastlanmamıştır.

Ek olarak, farelerde iki transplasental karsinojenisite çalışması gerçekleştirilmiştir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünde yapılan bir çalışmada gebe fareye gebeliğin 12.-18. günlerinde maksimum tolere edilen dozda zidovudin uygulanmıştır. Bir yıllık post-natal dönemde, en yüksek doza (420 mg/kg vücut ağırlığı) maruz kalan yavruların akciğer, karaciğer ve dişi üreme sisteminde kanser insidansında artış gözlenmiştir.

İkinci çalışmada farelere maksimum 40 mg/kg vücut ağırlığı olmak üzere 24 ay boyunca zidovudin uygulanmıştır. Bu uygulamaya gebeliğin 10. günü başlanarak devam edilmiştir. Çalışmadan alınan sonuçlar geç ortaya çıkan vajinal epitelyal tümörler ile sınırlı kalmıştır. Bu bulgular standart oral karsinojenisite çalışmalarından alınan sonuçlar ile tümör başlangıç zamanı ve insidans açısından benzerdir. Böylece bu ikinci çalışmada zidovudinin transplasental karsinojen olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.

Sonuç olarak, ilk çalışmadan elde edilen transplasental karsinojenisite verileri hipotetik risk gösterirken gebelik esnasında zidovudin kullanımının enfekte olmamış çocuğa maternal HIV enfeksiyonunun geçme riskini azalttığı sonucuna varılmıştır.

Üreme sisteminde toksisite:

Organogenezin majör periyodunda zidovudinun oral yolla 450 ve 500 mg/kg/gün dozlarına kadar sırasıyla gebe sıçan ve tavşanlarda kullanıldığı çalışmalarda teratojeniteye dair kanıt bulunamamıştır. Öte yandan, 150 ila 450 mg/kg/gün verilen sıçanlarda ve 500 mg/kg/gün verilen tavşanlarda fetal resorpsiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur.

Daha sonra raporlanan farklı bir çalışmada, sıçanlara oral medyan letal doza (3683 mg/kg) çok yakın olan 3000 mg/kg/gün dozun verilmesinin belirgin maternal toksisiteye ve fetal malformasyonların insidansında artışa neden olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada test edilen daha düşük dozlarda (600 mg/kg/gün veya daha az) teratojenite kanıtı bulunamamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat (tip A)

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit

İndigo karmin (E132)

Jelatin (sığır kaynağından elde edilir.)

Capsugel code 10A1 Black veya Capsugel code 10A2 Black. Bileşimleri şu şekildedir:

- Etanolde %45 (%20 esterlenmiş) shellac glaze (yalnızca Capsugel code 10A1 Black için)
- Shellac (E904) (yalnızca Capsugel code 10A2 Black için)
- Siyah demir oksit (E172)
- Propilen glikol (E1520)
- %28 amonyum hidroksit (E527) (yalnızca Capsugel code 10A1 Black için)
- Güçlü amonyum çözeltisi (E527) (yalnızca Capsugel code 10A2 Black için)
- Potasyum hidroksit (E525) (yalnızca Capsugel code 10A2 Black için)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/alüminyum blisterde 40 adet kapsül

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza
B Blok 34394 1. Levent / İstanbul
Telefon: 0212 339 44 00
Faks: 0212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

97/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.1995
Ruhsat yenileme tarihi: 27.07.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ