

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RETROVIR 250 mg capsules, hard

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule, hard bevat 250 mg zidovudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard

Ondoorzichtig wit-blauwe hardgelatine capsules gecodeerd GSJV2.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

De orale vormen van Retrovir zijn geïndiceerd bij een antiretrovirale combinatie-therapie bij volwassenen en kinderen die geïnfecteerd zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

De chemoprophylaxe met Retrovir is geïndiceerd bij de behandeling van hiv-seropositieve zwangere vrouwen (vanaf 14 weken zwangerschap), bij de preventie van de moeder-foetusoverdracht van hiv en bij de primaire profylaxe van hiv-infectie bij de pasgeborene.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Retrovir moet worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van een hiv-infectie.

*Dosering bij volwassenen en adolescenten die minstens 30 kg wegen:* De gewoonlijk aanbevolen dosis van Retrovir in combinatie met andere antiretrovirale middelen is 250 of 300 mg tweemaal per dag.

*Dosering bij kinderen:* Retrovir 100 mg capsules en Retrovir 100 mg/10 ml drank zijn verkrijgbaar voor gebruik bij kinderen.

Gewicht (kg)	's Ochtends	's Avonds	Dagelijkse dosis (mg)
8-13	één 100 mg capsule	één 100 mg capsule	200
14-21	één 100 mg capsule	twee 100 mg capsules	300
22-30	twee 100 mg capsules	twee 100 mg capsules	400
Kinderen die minstens 28 kg tot 30 kg wegen, kunnen ook het volgende nemen:			
28-30	één 250 mg capsule	één 250 mg capsule	500

Er is drank verkrijgbaar voor kinderen die minder dan 8 kg wegen en voor kinderen die meer dan 8 kg wegen en geen capsules kunnen inslikken (zie de Samenvatting van de productkenmerken van de drank).

*Dosering voor de preventie van de moeder-foetusoverdracht:* Aan zwangere vrouwen (met een zwangerschapsduur van meer dan 14 weken) dient 500 mg/dag (100 mg, 5 x per dag) oraal te worden toegediend totdat de weeën beginnen. Gedurende de weeën en de bevalling dient Retrovir intraveneus te worden toegediend in een dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 1 uur, gevolgd door een continu intraveneus infuus van 1 mg/kg/uur tot het moment van afbinden van de navelstreng.

Bij pasgeborenen dient 0,2 ml/kg (2 mg/kg) lichaamsgewicht om de 6 uur oraal te worden toegediend, te beginnen binnen 12 uur na de geboorte en voort te zetten tot de leeftijd van 6 weken.

**Bij de berekening van de dosering bij pasgeborenen is voorzichtigheid geboden omdat de vereiste volumes drank klein zijn.** Om makkelijker de precieze dosis te kunnen toedienen, moet een spuit van een geschikte grootte met gradaties van 0,1 ml gebruikt worden, om erop toe te zien dat pasgeborenen de juiste orale dosering krijgen (zie de Samenvatting van de productkenmerken van de drank).

Aan zuigelingen die niet tot orale inname in staat zijn dient Retrovir in een dosering van 1,5 mg/kg lichaamsgewicht als intraveneus infuus gedurende 30 minuten, om de 6 uur te worden toegediend.

Bij een geplande keizersnede dient het infuus 4 uur voor de operatieve ingreep te worden begonnen. In het geval de weeën niet doorzetten dient het infuus van Retrovir te worden gestopt en de orale toediening te worden hervat.

*Doseringsaanpassingen bij patiënten met hematologische bijwerkingen:* Vervanging van zidovudine moet overwogen worden bij patiënten bij wie het hemoglobinegehalte of het aantal neutrofielen daalt tot klinisch relevante waarden. Andere mogelijke oorzaken van anemie of neutropenie moeten uitgesloten worden. Dosisvermindering of tijdelijke stopzetting van de behandeling met Retrovir moet overwogen worden in afwezigheid van andere behandelingen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

*Dosering bij ouderen:* De farmacokinetiek van zidovudine bij patiënten ouder dan 65 jaar is niet onderzocht en er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar. Omdat er aanbevolen wordt om extra voorzichtig te zijn in deze groep omwille van wijzigingen die met de leeftijd samenhangen, zoals de vermindering van de nierfunctie en veranderingen van hematologische parameters, is een passende opvolging van deze patiënten zowel voor als tijdens de behandeling met Retrovir aangeraden.

*Dosering bij verminderde nierfunctie:* De aanbevolen dosis voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) en voor patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan, is 100 mg om de 6-8 uur (300 mg – 400 mg per dag). De hematologische parameters en de klinische respons kunnen de noodzaak voor verdere doseringsaanpassingen beïnvloeden (zie rubriek 5.2).

*Dosering bij verminderde leverfunctie:* Gegevens verkregen bij patiënten met cirrose wijzen op de mogelijkheid van ophoping van zidovudine bij patiënten met verminderde leverfunctie wegens verminderde glucuronidering. Dosisverminderingen kunnen noodzakelijk zijn, maar omwille van de grote variabiliteit in blootstelling aan zidovudine bij patiënten met matig tot ernstig leverlijden, kunnen geen nauwkeurige aanbevelingen gegeven worden. Indien controle van de plasmaspiegels van zidovudine niet mogelijk is, dient de arts te letten op tekenen van intolerantie zoals de ontwikkeling van hematologische bijwerkingen (anemie, leukopenie, neutropenie) en moet de dosis worden verminderd en/of het doseringsinterval naar omstandigheden worden vergroot (zie rubriek 4.4).

### 4.3 Contra-indicaties

De orale toedieningsvormen van Retrovir zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor zidovudine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

De orale toedieningsvormen van Retrovir mogen niet gegeven worden aan patiënten met een abnormaal laag aantal neutrofielen ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ) of een abnormaal laag hemoglobinegehalte ( $< 7,5 \text{ g/dl}$  of  $4,65 \text{ mmol/l}$ ).

Retrovir is gecontra-indiceerd bij pasgeborenen met hyperbilirubinaemia onder een andere behandeling dan fotherapie of met verhoogde transaminasespiegels van meer dan vijfmaal de bovenste limiet van de normale waarde.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Retrovir geneest geen hiv-infectie of aids. Patiënten die Retrovir of elke andere antiretrovirale therapie krijgen blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie.

De gelijktijdige toediening van zidovudine met rifampicine of stavudine moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

**Hematologische bijwerkingen:** Anemie (gewoonlijk waargenomen na 6 weken behandeling met Retrovir, maar soms eerder), neutropenie (gewoonlijk waargenomen na 4 weken behandeling maar soms eerder), en leukopenie (gewoonlijk als gevolg van neutropenie), kunnen voorkomen bij patiënten behandeld met Retrovir; deze bijwerkingen treden vaker op bij hogere doseringen (1200 – 1500 mg/dag) en bij patiënten die vóór de behandeling een slechte beenmergstatus hebben, met name in het geval van een gevorderd stadium van de hiv-aandoening (zie rubriek 4.8).

Derhalve dienen de hematologische parameters van nabij gevolgd te worden. Bij patiënten met symptomatische hiv-aandoening in een gevorderd stadium, verdient het aanbeveling om gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling minstens om de 2 weken een bloedonderzoek uit te voeren en daarna minstens éénmaal per maand. Bloedcontroles mogen minder frequent uitgevoerd worden, bijvoorbeeld om de één tot 3 maanden, afhankelijk van de algemene toestand van de patiënt.

Indien de hemoglobinewaarde afneemt tot tussen 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) en 9 g/dl (5,59 mmol/l) of indien het aantal neutrofielen afneemt tot tussen  $0,75 \times 10^9/l$  en  $1,0 \times 10^9/l$  kan de dagelijkse dosering worden gereduceerd totdat er aanwijzingen zijn voor beenmergherstel; ook kan het herstel worden versterkt door een korte onderbreking (2 tot 4 weken) van de behandeling met Retrovir. Herstel van het beenmerg treedt dan gewoonlijk binnen 2 weken op, waarna de behandeling kan worden hervat met een lagere dosering Retrovir. Bij patiënten met een aanzienlijke anemie zal een aanpassing van de dosering de behoefte aan bloedtransfusie niet altijd opheffen (zie rubriek 4.3).

**Lactaatacidose:** bij het gebruik van zidovudine is melding gemaakt van lactaatacidose, die meestal gepaard gaat met ernstige hepatomegalie en leversteatose. Vroege symptomen (symptomatische hyperlactacidemie) omvatten benigne digestieve symptomen (misselijkheid, braken en buikpijn) niet-specifieke malaise, verlies van eetlust, gewichtsverlies, respiratoire symptomen (snelle en/of zware ademhaling) of neurologische symptomen (inclusief verzwakte motoriek).

Lactaatacidose heeft een hoog sterftecijfer en kan gepaard gaan met pancreatitis, leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie.

Lactaatacidose treedt in het algemeen op na enkele tot verschillende maanden behandeling.

De behandeling met zidovudine dient te worden gestaakt indien er sprake is van symptomatische hyperlactatemie, metabole/melkzuuracidose, progressieve hepatomegalie of snel toenemende aminotransferasespiegels.

Voorzichtigheid is geboden wanneer zidovudine wordt toegediend aan elke patiënt (in het bijzonder obese vrouwen) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte en leversteatose (inclusief bepaalde geneesmiddelen en alcohol). Patiënten die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis C en worden behandeld met alfa-interferon en ribavirine kunnen een speciale risicogroep vormen.

Patiënten met een verhoogd risico dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd.

**Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero:** Nucleo(s)(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleo(s)(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

**Lipoatrofie:** Behandeling met zidovudine is in verband gebracht met het verlies van subcutaan vet, wat samenhangt met mitochondriale toxiciteit. De incidentie en de ernst van lipoatrofie hangen samen met cumulatieve blootstelling. Dit verlies van vet, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen, kan irreversibel zijn indien wordt overgestapt op een regime zonder zidovudine. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen van lipoatrofie tijdens de behandeling met zidovudine en zidovudine-bevattende middelen (Combivir en Trizivir). Er moet op een alternatief regime worden overgegaan indien er een verdenking is op het ontstaan van lipoatrofie.

*Gewicht en metabole parameters:* Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch geïndiceerd is.

*Leverziekte:* De zidovudineklaring bij patiënten met licht verminderde leverfunctie zonder cirrose [Child-Pugh scores 5-6] is vergelijkbaar met deze bij gezonde personen. Daarom moet de dosis zidovudine niet aangepast worden. Voor patiënten met matige tot ernstige leverziekte [Child-Pugh scores 7-15] kunnen geen specifieke doseringsaanbevelingen gegeven worden gezien de grote variabiliteit in blootstelling aan zidovudine. Daarom is gebruik van zidovudine bij deze groep patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante Samenvatting van de productkenmerken van deze geneesmiddelen.

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antiretrovirale combinatietherapie en dienen gecontroleerd te worden volgens de standaardpraktijk. Indien er een duidelijke verergering van de leverziekte optreedt bij deze patiënten moet een onderbreking of staking van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.2).

*Immuunreactiveringssyndroom:* Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Patiënten dienen te worden gewaarschuwd aangaande het gelijktijdige gebruik van zelfmedicatie (zie rubriek 4.5).

*Ouderen en patiënten met verminderde nier-of leverfunctie:* zie rubriek 4.2.

*Osteonecrose:* Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

*Patiënten gecoinfecteerd met het hepatitis C-virus:* Gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aangeraden wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.5).

#### *Hulpstoffen*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Beperkte gegevens laten zien dat na gelijktijdige toediening van zidovudine met rifampicine de AUC waarde (oppervlakte onder de curve) van zidovudine met  $48\% \pm 34\%$  afneemt. Dit kan leiden tot een vermindering of verlies van de doeltreffendheid van zidovudine. Het gelijktijdig gebruik van rifampicine samen met zidovudine moet vermeden worden (zie rubriek 4.4).

*In vitro* wordt het effect van zidovudine geantagoniseerd door stavudine. Het gelijktijdig gebruik van zidovudine samen met stavudine moet vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Probenecid verhoogt de AUC van zidovudine met 106 % (interval van 100 tot 170 %). Patiënten die deze twee geneesmiddelen krijgen, moeten nauwkeurig opgevolgd worden om eventuele hematologische toxiciteit op te sporen.

Indien lamivudine gelijktijdig wordt toegediend met zidovudine wordt er een geringe toename in  $C_{max}$  (28%) van zidovudine waargenomen, de totale blootstelling (AUC) wordt echter niet significant beïnvloed. Zidovudine heeft geen effect op de farmacokinetische eigenschappen van lamivudine.

Er is melding gemaakt van lage bloedspiegels van fenytoïne bij enkele patiënten aan wie Retrovir werd toegediend, terwijl bij één patiënt een hoge spiegel werd vastgesteld. De bloedspiegels van fenytoïne dienen derhalve nauwkeurig gecontroleerd te worden bij patiënten, die met beide geneesmiddelen behandeld worden.

*Atovaquon*: Zidovudine blijkt de farmacokinetiek van atovaquon niet te beïnvloeden. Farmacokinetische gegevens wijzen er echter op dat atovaquon de snelheid waarmee zidovudine tot zijn glucuronidemetaboliet wordt omgezet, verlaagt (de AUC van zidovudine bij steady-state was met 33% vergroot en de piekplasmaconcentratie van het glucuronide was met 19% gedaald). Bij doseringen van zidovudine van 500 of 600 mg/dag lijkt het echter onwaarschijnlijk dat een drie weken durende, gelijktijdige behandeling met atovaquon voor de behandeling van acute *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (PJP) zou leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen die te wijten zijn aan hogere plasmaspiegels van zidovudine. Patiënten die langdurig behandeld worden met atovaquon moeten extra zorgvuldig gemonitord worden.

Gelijktijdige toediening van valproïnezuur, fluconazol of methadon met zidovudine geeft een toename van de AUC-waarde van zidovudine met een overeenkomstige afname van de klaring van zidovudine. Gezien de beperkte beschikbare gegevens is de klinische relevantie van deze resultaten onzeker. Alleszins moeten, bij een gelijktijdige toediening van zidovudine met valproïnezuur, fluconazol of methadon, de patiënten van nabij gevolgd worden om een eventuele zidovudine-toxiciteit te kunnen vaststellen.

Exacerbatie van anemie veroorzaakt door ribavirine is gemeld wanneer zidovudine deel uitmaakt van het regime voor de behandeling van hiv, hoewel het exacte mechanisme nog moet worden opgehelderd. Gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aangeraden wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Er dient overwogen te worden zidovudine te vervangen in een antiretrovirale combinatietherapie (ART) indien deze al is ingesteld. Dit is vooral van belang bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van door zidovudine geïnduceerde anemie.

Gelijktijdige behandeling, en in het bijzonder acute behandeling, met potentieel nefrotoxische of myelosuppressieve geneesmiddelen (bijv. systemisch toegediend pentamidine, dapson, pyrimethamine, co-trimoxazol, amfotericine, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine en doxorubicine) kan het risico op bijwerkingen van zidovudine eveneens verhogen. Indien gelijktijdige behandeling met een van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, dient bijzondere zorg te worden besteed aan het controleren van de nierfunctie en de hematologische parameters en dient, indien noodzakelijk, de dosering van een of meerdere geneesmiddelen te worden verlaagd.

Uit beperkte gegevens uit klinische studies blijkt geen significant verhoogd risico voor bijwerkingen van zidovudine met co-trimoxazol, verneveld pentamidine, pyrimethamine en aciclovir in dosissen die voor profylaxe gebruikt worden.

Clarithromycine tabletten verminderen de absorptie van zidovudine. Dit kan vermeden worden door minstens twee uren tussentijd te laten tussen de toediening van zidovudine en van clarithromycine.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### *Zwangerschap:*

Wanneer beslist moet worden om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en als gevolg daarvan voor het verminderen van het risico op verticale transmissie van hiv naar de pasgeborene, geldt in zijn algemeenheid dat er rekening moet worden gehouden met zowel diereperimentele gegevens (zie rubriek 5.3) als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen. In dit geval is aangetoond dat het gebruik van zidovudine door zwangere vrouwen, met vervolgbehandeling van hun pasgeborene kinderen, de mate van hiv-overdracht van moeder op foetus vermindert.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 3000 zwangerschapsuitkomsten over blootstelling tijdens het eerste trimester en meer dan 3000 zwangerschapsuitkomsten over blootstelling tijdens het tweede en derde trimester) duidt niet op misvormende toxiciteit. Retrovir kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat klinisch nodig is. Gebaseerd op dit grote aantal gegevens is het risico op misvormingen bij mensen onwaarschijnlijk.

In dieronderzoek is zidovudine in verband gebracht met reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). De werkzame stoffen in Retrovir kunnen de cellulaire DNA-replicatie remmen en in één dieronderzoek werd aangetoond dat zidovudine een transplacentair carcinogeen is. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. Het is aangetoond dat placentaire overdracht van zidovudine kan voorkomen bij de mens.

Mitochondriale disfunctie: voor nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in min of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn mitochondriale disfuncties gemeld bij hiv-negatieve kinderen die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

### *Vruchtbaarheid:*

Bij ratten bleek zidovudine in orale doses tot 450 mg/kg/dag de fertiliteit van de mannelijke en de vrouwelijke dieren niet te verminderen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van zidovudine op de fertiliteit van vrouwen. Bij mannen blijkt Retrovir het aantal, de morfologie of de motiliteit van de spermatozoïden niet te beïnvloeden.

### *Borstvoeding:*

Na het toedienen van een enkelvoudige dosering van 200 mg zidovudine aan met hiv-geïnfecteerde vrouwen was de gemiddelde concentratie zidovudine in moedermelk en serum vergelijkbaar.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen met HIV hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies verricht over het effect van Retrovir op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Een nadelig effect op dergelijke activiteiten kan niet worden afgeleid uit de farmacologie van het geneesmiddel. Nochtans dient de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Retrovir in acht genomen te worden bij het bepalen van de bekwaamheid van de patiënt om een voertuig te besturen of machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Het bijwerkingenpatroon lijkt voor volwassenen en kinderen vergelijkbaar te zijn.

De meest ernstige bijwerkingen omvatten anemie (waarvoor bloedtransfusies noodzakelijk kunnen zijn), neutropenie en leukopenie. Deze treden vaker op bij hogere doseringen (1200 tot 1500 mg/dag) en bij patiënten in een gevorderd stadium van hiv-aandoening (vooral wanneer de beenmergstatus vóór de aanvang van de behandeling slecht is) en met name bij patiënten met CD<sub>4</sub>-waarden van minder dan 100/mm<sup>3</sup>. Verlaging van de dosering of stoppen van de behandeling kan noodzakelijk worden (zie rubriek 4.4).

De incidentie van neutropenie is eveneens hoger bij patiënten die bij het begin van de behandeling met Retrovir een gering aantal neutrofielen, een laag hemoglobinegehalte en lage vitamine B<sub>12</sub>-spiegels hadden.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die met Retrovir werden behandeld.

De bijwerkingen waarvoor er minstens een mogelijk verband is met de behandeling (ADR) staan hieronder opgesomd per orgaanstelsel en per absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd volgens de volgende categorieën: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100), zelden (≥ 1/10000, < 1/1000) en zeer zelden (< 1/10000).

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Vaak:* Anemie, neutropenie en leukopenie.

*Soms:* Pancytopenie met beenmerghypoplasie, trombocytopenie.

*Zelden:* Geïsoleerde aplasie van de rode bloedcellen.

*Zeer zelden:* Aplastische anemie.

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Zelden:* Lactatacidose zonder hypoxemie, anorexie.

Psychische stoornissen  
*Zelden:* Angst en depressie.

Zenuwstelselaandoeningen  
*Zeer vaak:* Hoofdpijn.  
*Vaak:* Vertigo.  
*Zelden:* Convulsies, vermindering van geestelijke scherpte, slapeloosheid, paresthesieën, slaperigheid.

Hartaandoeningen  
*Zelden:* Cardiomyopathie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen  
*Soms:* Dyspnoe.  
*Zelden:* Hoest.

Maag-darmstelselaandoeningen  
*Zeer vaak:* Nausea.  
*Vaak:* Braken, diarree en buikpijn.  
*Soms:* Flatulentie.  
*Zelden:* Pancreatitis. Pigmentatie van de mond mucosa, smaakstoornissen en dyspepsie.

Lever- of galaandoeningen  
*Vaak:* Stijging van de leverenzymen en van de bilirubinemie.  
*Zelden:* Leverstoornissen zoals ernstige hepatomegalie met steatose.

Huid- of onderhuidaandoeningen  
*Soms:* Rash en pruritus.  
*Zelden:* Urticaria, pigmentatie van de nagels en huid, en zweten.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen  
*Vaak:* Myalgie.  
*Soms:* Myopathie.

Nier- en urinewegaandoeningen  
*Zelden:* Pollakisurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen  
*Zelden:* Gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen  
*Vaak:* Malaise.  
*Soms:* Asthenie, koorts, en gegeneraliseerde pijn.  
*Zelden:* Pijn op de borst en griepachtig syndroom, koude rillingen.

De beschikbare informatie van zowel placebo-gecontroleerde studies als open studies geeft aan dat de incidentie van misselijkheid en andere frequent gemelde klinische bijwerkingen steeds in de tijd vermindert gedurende de eerste paar weken van behandeling met Retrovir.

#### *Bijwerkingen van Retrovir bij de preventie van de moeder-foetusoverdracht:*

In een placebo-gecontroleerd onderzoek waren de algemene klinische bijwerkingen en afwijkingen in laboratoriumparameters dezelfde voor vrouwen in de Retrovirgroep als in de placebogroep. Er was echter een tendens dat lichte en matige anemie voorafgaand aan de bevalling vaker werden gezien bij de vrouwen die met zidovudine werden behandeld.

In dezelfde studie waren de hemoglobineconcentraties bij de zuigelingen behandeld met Retrovir marginaal lager dan bij de zuigelingen in de placebogroep, maar transfusie was in geen geval noodzakelijk. Anemie verdween binnen 6 weken na het beëindigen van de behandeling met Retrovir. Andere klinische bijwerkingen en afwijkingen in de biologische testen waren vergelijkbaar in de Retrovirgroep en in de placebogroep. De gevolgen op lange termijn van blootstelling aan Retrovir *in utero* en bij de geboorte van het kind zijn niet bekend.

Gevallen van lactaatacidose, soms fataal, gewoonlijk geassocieerd met een ernstige hepatomegalie en leversteatose werden gemeld na toediening van zidovudine (zie rubriek 4.4).

De behandeling met zidovudine is in verband gebracht met het verlies van subcutaan vet, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen. Patiënten die Retrovir krijgen, moeten regelmatig onderzocht worden op tekenen van lipoatrofie en er moet hiernaar gevraagd worden. Indien lipoatrofie zich lijkt te ontwikkelen, moet de behandeling met Retrovir niet worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd dat ze kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

**België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en  
Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
B-1000 Brussel  
Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

**Luxemburg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
e-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél.: (+352) 2478 5592  
e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Link pour le formulaire :  
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## 4.9 Overdosering

*Symptomen en tekenen:*

Er zijn geen specifieke symptomen of tekenen vastgesteld na toediening van een acute overdosis zidovudine behalve de opgesomde bijwerkingen.

*Behandeling:*

De patiënt dient van dichtbij gevolgd te worden om eventuele toxiciteit op te sporen (zie rubriek 4.8) en indien nodig moet een ondersteunende behandeling toegepast worden.

Hemodialyse en peritoneale dialyse blijken slechts een beperkt effect te hebben op de eliminatie van zidovudine, maar bevorderen de eliminatie van de glucuronide metaboliet.

De verdere behandeling moet plaatsvinden zoals klinisch geïndiceerd of zoals, indien van toepassing, geadviseerd door het Nationaal Antigifcentrum.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: nucleoside-analoog, ATC code: J05A F01.

### *Werkingsmechanisme:*

Zidovudine is een antivirale stof die *in vitro* zeer actief is tegen retrovirussen waaronder het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

Het cellulaire thymidinekinase fosforyleert het zidovudine tot zijn monofosfaat derivaat, zowel in de geïnfecteerde als niet geïnfecteerde cel. De verdere fosforylaties van het zidovudine-monofosfaat tot zijn difosfaat en verder tot zijn trifosfaat worden respectievelijk gekatalyseerd door het cellulaire thymidylaatkinase en door niet-specifieke kinases. Zidovudine trifosfaat werkt als remmer van en als substraat voor het virale reverse-transcriptase. De vorming van nieuw proviraal DNA wordt geblokkeerd door incorporatie van het zidovudine monofosfaat in het DNA waardoor de synthese van de DNA-keten wordt onderbroken. De affiniteit van het zidovudine trifosfaat voor het reverse transcriptase van hiv is ongeveer 100x groter dan voor het cellulaire DNA-alfa-polymerase.

### *Klinische virologie:*

De verbanden tussen de *in-vitro* gevoeligheid van hiv voor zidovudine en de klinische respons op de therapie blijven in onderzoek. *In-vitro* gevoeligheidsbepalingen zijn nog niet gestandaardiseerd en de resultaten kunnen derhalve variëren afhankelijk van de gebruikte methode. Er is een verminderde *in-vitro* gevoeligheid voor zidovudine gemeld van hiv-isolaten afkomstig van patiënten die langdurige behandelingen met Retrovir ontvingen. De beschikbare informatie geeft aan dat de frequentie en de mate van verminderde *in-vitro* gevoeligheid aanzienlijk minder zijn in een vroeg stadium van de hiv-aandoening dan in een gevorderd stadium.

De afname van de gevoeligheid met het verschijnen van zidovudine resistente stammen beperkt in klinisch opzicht de bruikbaarheid van zidovudine in monotherapie. De resultaten van klinische studies duiden erop dat zidovudine, met name in combinatie met lamivudine, en ook met didanosine en zalcitabine, resulteert in een significante daling van het risico op ziekteprogressie en mortaliteit. Het is aangetoond dat het gebruik van een proteaseremmer samen met zidovudine en lamivudine extra voordelen biedt ten aanzien van het vertragen van het ziekteproces en de overleving verbeterd in vergelijking met een tweevoudige therapie.

De anti-virale *in-vitro* doeltreffendheid van combinaties van anti-retrovirale middelen wordt onderzocht. Klinische studies en *in-vitro* studies met zidovudine in combinatie met lamivudine tonen aan dat zidovudine resistente virus isolaten weer gevoelig voor zidovudine kunnen worden wanneer zij tegelijkertijd resistent worden tegen lamivudine. Bovendien is er klinisch bewijs dat de combinatie van zidovudine met lamivudine het ontstaan van resistentie tegen zidovudine vertraagt bij patiënten die nooit met antiretrovirale geneesmiddelen werden behandeld.

Er werden *in vitro* geen antagonistische effecten gezien met zidovudine en andere antiretrovirale middelen (geteste stoffen: abacavir, didanosine en interferon-alfa).

De resistentie tegen thymidine-analogen (waaronder zidovudine) is goed bekend en is te wijten aan de progressieve accumulatie van specifieke mutaties van het reverse transcriptase van hiv, die kunnen gaan tot 6 mutaties, ter hoogte van de codons 41, 67, 70, 210, 215 en 219. De virussen verwerven een fenotypische resistentie tegen de thymidine-analogen via de associatie van mutaties ter hoogte van de codons 41 en 215 of door accumulatie van minstens 4 van de 6 mutaties. De typische mutaties voor de thymidine-analogen kunnen op zich alleen niet leiden tot een sterke kruisresistentie tegen een ander nucleoside, vandaar de mogelijkheid om later om het even welke andere geregistreerde reverse-transcriptaseremmer, toe te dienen.

Er bestaan twee mutatieschema's die leiden tot een resistentie tegen verschillende geneesmiddelen. Het eerste wordt gekenmerkt door mutaties van het reverse transcriptase van hiv ter hoogte van de codons 62, 75, 77, 116 en 151. Het tweede impliceert de T69S-mutatie, plus een insertie van 6 basenparen in dezelfde positie. Deze twee schema's leiden tot een fenotypische resistentie tegen AZT, alsook tegen alle andere geregistreerde reverse transcriptaseremmers. Allebei deze schema's van multiële resistentie tegen de nucleoside-analogen beperken in aanzienlijke mate de latere therapeutische opties.

In de Amerikaanse studie ACTG076 werd een verminderd risico van moeder-foetusoverdracht van hiv-1 aangetoond (infectiepercentage van 23 % voor placebo versus 8 % voor zidovudine) na toediening van Retrovir (100 mg, vijfmaal/dag) aan zwangere vrouwen (14 tot 34 weken zwanger), die besmet waren met hiv, en hun pasgeborenen (2 mg/kg om de 6 uur) tot de leeftijd van 6 weken. In de CDC-studie, uitgevoerd in Thailand in 1998 met een kortere behandelingsduur, verminderde het gebruik van Retrovir enkel via orale weg (300 mg, tweemaal/dag) van de 36<sup>ste</sup> zwangerschapsweek tot aan de bevalling eveneens het percentage van moeder-foetustransmissie van hiv op significante wijze (infectiepercentage van 19 % voor placebo versus 9 % voor zidovudine). Deze gegevens, alsook een gepubliceerde studie die bij de preventie van de moeder-foetustransmissie van hiv verschillende behandelingen vergelijkt met zidovudine, toonde dat de kortdurende behandelingen (vanaf de 36<sup>ste</sup> zwangerschapsweek) van de moeder minder doeltreffend zijn dan de langere behandelingen (van de 14<sup>de</sup> tot de 34<sup>ste</sup> zwangerschapsweek) wat betreft vermindering van de perinatale hiv-transmissie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Volwassenen:

#### Absorptie:

Zidovudine wordt goed geresorbeerd ter hoogte van het maag-darmkanaal en in alle bestudeerde doseringen lag de biologische beschikbaarheid tussen 60-70 %.

Bij een bioequivalentiestudie bij 16 patiënten die zidovudine tabletten van 300 mg tweemaal per dag kregen, bedroegen de gemiddelde  $C_{SS}$  max,  $C_{SS}$  min en de  $AUC_{SS}$  waarden bij steady-state (CV %), respectievelijk 8,57 (54 %)  $\mu$ M (2,29  $\mu$ g/ml), 0,08 (96 %)  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) en 8,39 (40 %)  $\mu$ M (2,24  $\mu$ g/ml).

#### Distributie:

Uit studies met intraveneus toegediend Retrovir blijkt dat de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 1,1 uur was, de gemiddelde totale lichaamsklaring 27,1 ml/min/kg en het schijnbaar distributievolume 1,6 l/kg.

Bij volwassenen bleek de gemiddelde concentratieverhouding zidovudine in cerebrospinaal vocht/plasma 2 tot 4 uur na dosering ongeveer 0,5. Data geven aan dat zidovudine doorheen de placenta gaat en teruggevonden wordt in amnionvocht en foetaal bloed. Zidovudine werd ook teruggevonden in semen en moedermelk.

De plasma-eiwitbinding is eerder laag (34 tot 38 %) en er worden geen geneesmiddeleninteracties verwacht door verdrijving van de bindingsplaatsen.

#### Biotransformatie:

Zidovudine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via leverconjugatie onder vorm van een inactieve geconjugeerde glucuronmetaboliet.

De voornaamste metaboliet, zowel in het plasma als in de urine is het 5'-glucuronide van zidovudine. Deze bedraagt ongeveer 50 à 80 % van de toegediende dosis en wordt via de nieren uitgescheiden.

Na intraveneuze toediening is 3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT) aangetoond als metaboliet van zidovudine.

#### Eliminatie:

De nierklaring van zidovudine is veel groter dan de creatinineklaring, wat wijst op belangrijke tubulaire secretie.

### Kinderen:

#### Absorptie:

De farmacokinetiek bij kinderen vanaf 5-6 maanden is vergelijkbaar met die bij volwassenen. Zidovudine wordt goed geresorbeerd ter hoogte van het maag-darmkanaal en in alle doseringen ligt de biobeschikbaarheid tussen 60-74 % met een gemiddelde van 65 %.

De plasmapijken ( $C_{SS}$  max), na een orale dosis (in oplossing) van 120 mg/m<sup>2</sup> en 180 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte bedragen respectievelijk 4,45  $\mu$ M (1,19  $\mu$ g/ml) en 7,7  $\mu$ M (2,06  $\mu$ g/ml). Dosissen van 180 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, viermaal per dag, bij kinderen gaven een vergelijkbare systemische blootstelling (24 uur AUC: 40,0  $\mu$ M of 10,7  $\mu$ g.u/ml) als een dosis van 200 mg, zesmaal per dag, bij volwassenen (24 uur AUC 40,7  $\mu$ M of 10,9  $\mu$ g.u/ml).

#### Distributie:

De gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd is ongeveer 1,5 u. en de totale lichaamsklaring 30,9 ml/min/kg na intraveneuze toediening.

Bij kinderen bedroeg de gemiddelde concentratieverhouding zidovudine in cerebrospinaal vocht/plasma tussen 0,52 tot 0,85 bij meting tijdens orale behandeling, 0,5 tot 4 uur na inname. Deze bedroeg 0,87 bij meting tijdens intraveneuze behandeling 1-5 uur na een 1 uur durende infusie. Tijdens continue intraveneuze infusie bedroeg de gemiddelde steady-state concentratieverhouding in cerebrospinaal vocht/plasma 0,24.

#### Biotransformatie:

De belangrijkste metaboliet is het 5'-glucuronide. Na i.v.-toediening wordt 29 % van de dosis onveranderd in de urine teruggevonden en 45 % onder de vorm van het glucuronide.

#### Eliminatie:

De renale klaring van zidovudine is veel groter dan de creatinineklaring, wat wijst op een significante tubulaire secretie.

De beschikbare gegevens over de farmacokinetiek bij neonaten en jonge zuigelingen geven aan dat de glucuronidering van zidovudine verminderd is met als gevolg een toename van de biologische beschikbaarheid, een vermindering van de klaring en een langere halfwaardetijd bij zuigelingen jonger dan 14 dagen. Na deze leeftijd blijkt de farmacokinetiek vergelijkbaar te zijn aan die bij volwassenen.

#### Zwangerschap:

De farmacokinetiek van zidovudine is onderzocht gedurende het laatste trimester van de zwangerschap bij 8 vrouwen. Tijdens het verloop van de zwangerschap werd geen accumulatie van het geneesmiddel waargenomen. De farmacokinetiek van zidovudine was vergelijkbaar met die van niet-zwangere vrouwen. Als gevolg van de passieve passage door de placenta was bij de geboorte de plasmaconcentratie van zidovudine bij het kind gelijk aan die van de moeder bij de bevalling.

#### Ouderen:

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van zidovudine bij ouderen.

#### Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie was de klaarblijkelijke zidovudineklaring na orale toediening ongeveer 50 % van de klaring bij gezonde personen met een normale nierfunctie. Hemodialyse en peritoneale dialyse hebben geen significant effect op de eliminatie van zidovudine, terwijl de eliminatie van de inactieve glucuronidemetaboliet verhoogd is (zie rubriek 4.2).

#### Leverinsufficiëntie:

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van zidovudine bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### *Mutageniciteit:*

In de Amestest zijn er geen aanwijzingen voor mutageniciteit waargenomen. Zidovudine was evenwel zwak mutageen in de "Mouse Lymphoma cell"-test en positief in een *in-vitro* celtransformatietest.

Clastogene effecten werden geobserveerd in een *in-vitro* test op humane lymfocyten en in *in-vivo* micronucleusstudies, uitgevoerd op ratten en muizen, na een herhaalde orale dosis. Een *in-vivo* cytogenetische studie bij de rat duidde niet op chromosoombeschadiging. Een studie van de perifere bloedlymfocyten van 11 aidspatiënten heeft een hogere incidentie van chromosoombeschadiging aangetoond bij de patiënten die Retrovir toegediend kregen dan bij niet-behandelde patiënten. Een verkennende studie toonde aan dat zidovudine ingebouwd wordt in het nucleair DNA van leukocyten van volwassenen, inclusief zwangere vrouwen, die zidovudine innemen als behandeling van hiv-1-infectie of ter preventie van moeder-foetus virustransmissie. Zidovudine wordt ook ingebouwd in het DNA van leukocyten uit navelstrengbloed van pasgeborenen waarvan de moeder met zidovudine behandeld wordt. Een transplacentaire genotoxiciteitsstudie werd uitgevoerd bij apen waarbij zidovudine alleen werd vergeleken met de combinatie van zidovudine en lamivudine bij blootstellingen equivalent aan deze van mensen. Deze studie toonde aan dat, bij foetussen die *in utero* werden blootgesteld aan dosissen van de combinatie, er een hogere graad van inbouw van nucleoside-analogen was in het DNA van meerdere foetale organen en toonde aan dat er evidentie is voor meer telomeerverkorting dan bij diegene die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische betekenis van deze bevindingen is onbekend.

#### *Carcinogeniciteit:*

In carcinogeniteitstesten bij muizen en ratten werden na orale toediening van zidovudine laat verschijnende vaginale epitheliale tumoren gezien. In een daaropvolgende intravaginale carcinogeniteitsstudie bij knaagdieren werd de hypothese bevestigd dat vaginale tumoren het resultaat zijn van een langdurige lokale blootstelling van het vaginaal epitheel van het knaagdier aan hoge concentraties van niet-gemetaboliseerd zidovudine in de urine. Er werden geen andere tumoren geobserveerd verbonden aan het gebruik van geneesmiddelen in beide geslachten van deze twee species.

Bovendien zijn er twee transplacentaire carcinogeniteitsstudies uitgevoerd bij muizen. In een studie, opgezet door het Amerikaanse Nationale Kanker Instituut, werd de maximaal verdraagbare doses zidovudine toegediend aan drachtige muizen gedurende dag 12 tot dag 18 van de draagtijd. In het nageslacht dat werd blootgesteld aan de hoogste doses (420 mg/kg geboortegewicht) werd 1 jaar na de geboorte een verhoogde incidentie van tumoren waargenomen in de longen, lever en het vrouwelijke voortplantingssysteem.

In een tweede carcinogeniteitsstudie werden muizen in de prenatale fase gedurende 24 maanden blootgesteld aan doses zidovudine gaande tot 40 mg/kg vanaf dag 10 van de dracht. De aan de behandeling gerelateerde bevindingen beperkte zich tot laat verschijnende epitheliale tumoren van de vagina met een vergelijkbare incidentie en op hetzelfde moment als die in de standaard carcinogeniteitsstudies na orale toediening. De tweede studie gaf derhalve geen duidelijkheid over een transplacentaire carcinogene werking van zidovudine.

Er kan worden geconcludeerd dat op grond van de gegevens van de eerste transplacentaire carcinogeniteitsstudie een hypothetisch risico aanwezig is voor carcinogeniteit, terwijl duidelijk aangetoond werd dat het risico van overdracht van hiv van moeder op een niet-geïnfecteerde foetus door het gebruik van zidovudine wordt verminderd.

#### *Reproductietoxiciteit:*

Studies met drachtige ratten en konijnen die zidovudine per os toegediend kregen in doseringen tot respectievelijk 450 en 500 mg/kg/dag tijdens de belangrijkste periode van de organogenese, leverden geen aanwijzingen voor teratogeniteit. Er werd echter een statistisch significante stijging gezien van de foetale resorptie bij ratten die 150 tot 450 mg/kg/dag kregen en bij konijnen die 500 mg/kg/dag kregen.

Vervolgens werd in een afzonderlijke studie gemeld dat er bij ratten die een dosering van 3000 mg/kg/dag kregen, wat vrijwel gelijk is aan de mediane orale letale dosis (3683 mg/kg), een opmerkelijke toxiciteit bij de moederdieren optrad, alsook een hogere incidentie van foetale misvormingen. In deze studie werden geen aanwijzingen gezien van teratogeniteit in de lagere geteste doseringen (600 mg/kg/dag of minder).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

### *Capsulekern:*

Maiszetmeel  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycollaat  
Magnesiumstearaat

### *Capsuleomhulling:*

Gelatine  
Titaniumdioxide (E171)  
Indigokarmijn (E132)

### *Drukinkt (zwarte inkten opacode 10A1 of 10A2):*

Schellak  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Propyleenglycol  
Ammoniumhydroxide, 28% (uitsluitend in de zwarte inkt opacode 10A1)  
Geconcentreerde ammoniumoplossing (uitsluitend in de zwarte inkt opacode 10A2)  
Kaliumhydroxide (uitsluitend in de zwarte inkt opacode 10A2)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

5 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakking, bevat 40 capsules, hard.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 137907

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7/04/1987  
Datum van laatste verlenging: 18/02/2009

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

30/06/2022 (versie 61)