

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RETROVİR™ 250 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Beher kapsül 250 mg Zidovudin (INN) içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat : 21 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Mavi kapaklı beyaz gövdeli 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-föetal geçiş oranını azalttığı gösterildiğinden endikedir (Bkz. Hamilelikte ve Emzirme Döneminde Kullanım).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Erişkinler ve 30 kg ve üstü adölesanlar:

Diğer antiretroviral ilaçlarla kombine olarak RETROVİR'in önerilen dozu günde iki kere 250 mg veya 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 klerensi normal renal fonksiyona sahip sağlıklı deneklerdeki klerensin yaklaşık %50'sidir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 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. Farmakokinetik özellikleri).

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 klerensi 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 9 kg'a kadar 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-föetal geçişin önlenmesi ve Farmakokinetik özellikleri).

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 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. Kontrendikasyonları; Uyarılar/Önlemler).

Maternal-föetal geçişin önlenmesinde doz:

Aşağıdaki RETROVİR doz rejimlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (bkz. Gebelikte ve Emzirme Döneminde Kullanımı).

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 en az bir saat içinde 2 mg/kg dozunda verilmeli ve bunu takiben göbek kordonu klempleneceye kadar 1 mg/kg/saat dozunda sürekli infüzyonla uygulanmalıdır.

Yeni doğan bebeğe doğumdan sonra 12 saat içinde RETROVİR başlanarak, 6 saatte bir oral yolla 2 mg/kg dozunda uygulanmalı ve 6 haftalık oluncaya kadar devam edilmelidir. 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 bileşimindeki maddelerden herhangi birine 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 (bkz. Uyarılar /Önlemler).

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar, beraber uygulanan diğer tedaviler hakkında uyarılmalıdırlar (bkz. İlaç Etkileşimleri).

RETROVİR, HIV enfeksiyonu ya da AIDS hastalığının tedavisini sağlamaz. Hastalar, fırsatçı enfeksiyonlar ve neoplazmaları da içeren bağışıklığın baskılanmasına bağlı hastalıkların gelişmesi açısından risk altındadır.

Hastalara, tedavinin HIV'in cinsel temas ya da kan yoluyla başkalarına bulaşmasını önlediğinin kanıtlanmadığı söylenmelidir. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

RETROVİR tedavisinin, fırsatçı enfeksiyonların riskini azalttığı gösterilmişse de, lenfomalar dahil neoplazmaların gelişimiyle ilgili veriler sınırlıdır. İlerlemiş HIV hastalığı için tedavi uygulanan hastalara ait mevcut veriler, lenfoma gelişimi riskinin, tedavi edilmemiş hastalarda gözlenenle uyumlu olduğuna işaret etmektedir. HIV hastalığının erken evresindeki hastalarda uzun süreli tedavide lenfoma gelişimi riski bilinmemektedir.

Gebelikleri boyunca bebeğe HIV geçişini önlemek için RETROVİR tedavisi almayı düşünen gebe kadınlar, tedaviye rağmen bazı vakalarda geçiş olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

- Hematolojik advers reaksiyonlar

İlerlemiş semptomatik HIV hastalığı olan ve RETROVİR alan hastalarda anemi (genellikle 6 haftalık zidovudin tedavisinden önce olmamakla birlikte, bazen daha erken görülebilir), nötropeni (genellikle 4 haftalık tedaviden önce olmamakla birlikte, bazen daha erken görülebilir) ve lökopeni (genellikle nötropeniye ikincil olarak) gelişmesi beklenebilir. Bu

durum, yüksek doz alan (1200-1500 mg/gün) ve tedavi öncesi kemik iliği rezervi yetersiz olan ilerlemiş HIV hastalarında daha sıktır.

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. Erken dönem HIV enfeksiyonu olan (kemik iliği rezervinin genelde iyi olduğu) hastalarda, hematolojik advers reaksiyonlar daha az sıklıkta görülür. Hastanın genel durumuna bağlı olarak, kan testleri daha az sıklıkta, örneğin 1-3 ayda bir yapılabilir.

Hemoglobin değerinin 7.5 g/dl (4.65 mmol/l)-9 g/dl'ye (5.59 mmol/l) düştüğü veya nötrofil sayısının $0.75 \times 10^9/l$ ve $1.0 \times 10^9/l$ 'ye düştüğü hastalarda kemik iliğinin toparlandığına dair kanıt görülünceye kadar günlük doz azaltılabilir; bir diğer seçenek de kemik iliğindeki toparlanmanın, RETROVİR tedavisine kısa bir ara (2-4 hafta) verilmesiyle hızlandırılmasıdır. Kemik iliğinin toparlanması genellikle, RETROVİR tedavisinin dozunun azaltılmasından sonraki 2 hafta içinde görülür. Ağır anemisi olan hastalarda doz ayarlaması transfüzyon gereksinimini ortadan kaldırmaz (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonları).

- Laktik asidoz/Steatozlu ciddi hepatomegali

HIV enfeksiyonu tedavisinde, zidovudin ve lamivudini de içeren kombine veya tek başına kullanılan antiretroviral nükleozid analogları ile tedavi edilen hastalarda, fatal vakaları da içine alan laktik asidoz ve steatozlu ciddi hepatomegali olguları geliştiği bildirilmiştir. Bu vakaların çoğu kadınlarda görülmüştür. Laktik asidoz genellikle tedavinin birkaç ay devam etmesinden sonra gelişir. Hiperlakteminin erken semptomları bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi benign sindirim sistemi semptomlarını içerir.

Laktik asidoz geliştiğine işaret eden klinik özellikler arasında genel halsizlik, iştahsızlık, açıklanamayan hızlı kilo kaybı, gastrointestinal ve solunum sistemi ile ilgili semptomlar (dispne, taşipne), nörolojik semptomlar (örn. motor güçsüzlük) yer almaktadır.

Özellikle de karaciğer hastalığı açısından bilinen risk faktörleri olanlara RETROVİR verilirken gerekli uyarı yapılmalıdır. Hepatit olmadan laktik asidozu düşündüren klinik ve laboratuvar bulguların geliştiği hastalarda (transaminazlar artmasa bile hepatomegali ve steatoz gelişebilir) RETROVİR tedavisine ara verilmelidir.

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

Hepatomegalisi, hepatit ya da karaciğer hastalığı veya hepatik hastalık ve hepatik steatoz için bilinen diğer risk faktörleri (bazı tıbbi ürünler ve alkol kullanımı) olan hastalarda (özellikle obez kadınlar) nükleozid analogları kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Eşzamanlı hepatit C enfeksiyonu olan, alfa interferon ve ribavirin ile tedavi edilen hastalarda özel bir risk söz konusudur. Yüksek riskli hastalar yakından izlenmelidir.

- Yağ dağılımında değişiklik

Kombinasyon halinde antiretroviral tedavi alan bazı hastalarda santral obezite, dorsoservikal yağ birikimi (bufalo hörgücü), periferik kaslarda ve yüz kaslarında erime, meme büyümesi, serum lipid ve kan glukoz düzeylerinde artış gibi değişiklikler ayrı ayrı ya da birlikte

gözlemlenmiştir (bkz. Yan Etkiler/Advers Etkiler). Proteaz inhibitörleri (PI) ve nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) sınıfı ilaçlar, bu advers olaylardan bir ya da daha fazlası ile ilişkili bulunarak sıklıkla lipodistrofi olarak adlandırılan genel bir sendromla bağlantılandırılıyorsa da, veriler, risk açısından ilgili ilaç sınıflarının üyeleri arasında farklılıklar olduğunu göstermektedir. Ayrıca, lipodistrofi sendromunun etyolojisi çok etkenli olup; HIV hastalığının durumu, daha ileri yaş ve antiretroviral tedavinin süresi gibi hepsi önemli olan ve olasılıkla sinerjistik roller üstlenen faktörleri içermektedir.

Bu olayların uzun vadeli sonuçları bilinmemektedir. Ayrıca oluşma mekanizması da açıklığa kavuşmamıştır.

Klinik muayene, yağ dağılımındaki değişikliklere ait fiziksel bulguların değerlendirilmesini içermelidir. Serum lipidlerinin ve kan glukoz düzeyinin ölçümüne önem verilmelidir. Lipid bozuklukları için uygun klinik tedavi uygulanmalıdır.

- İmmün rekonstitüsyon sendromu

Kombine antiretroviral tedavi (KART) başlangıcında ağır bağışıklık sistemi yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara 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 jirovesi* (*P. carinii*) pnömonisi yer alır. Herhangi bir enflamatuvar semptom gecikmeksizin değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır. İmmün rekonstitüsyon durumunda otoimmün hastalıkların (örneğin, Graves hastalığı, polimiyozit ve Guillain-Barre sendromu) meydana geldiği de bildirilmiştir; diğer yandan, ortaya çıkış süresi değişkendir, tedavi başlatıldıktan aylar sonra meydana gelebilir ve kimi zaman atipik bir klinik tablo sergileyebilir.

- Aynı zamanda hepatit C virüsü ile enfekte hastalar

Zidovudin HIV tedavisi için kullanılan rejimin bir parçası olduğunda, ribavirine bağlı olarak anemide alevlenme bildirilmiştir ancak kesin mekanizma bilinmemektedir. Bu nedenle eşzamanlı ribavirin ve zidovudin uygulanımı önerilmemektedir ve bir KART rejiminde zidovudin yerine alternatif bir ilaç kullanımı düşünülmelidir. Bu özellikle zidovudin kaynaklı anemi öyküsü olan hastalarda önemlidir.

- Karaciğer hastalığı

Kronik hepatit B ya da C hastası olup antiretroviral kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda şiddetli ve fatal potansiyeli olan hepatik advers olay riski artmıştır. Hepatit B ya da C için eşzamanlı 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 artmıştır. Bu hastalarda karaciğer hastalığında kötüleşme olduğunda tedaviye ara verilmesi ya da tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

- Osteonekroz

Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünoşüpresyon, yüksek beden kitle indeksi) olduğu düşünülmekle birlikte, özellikle ileri

HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli antiretroviral kombinasyon tedavisi (KART) gören hastalarda olmak üzere osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrısı/acısı, eklem sertliği ya da hareket güçlüğü geliştiğinde hekime başvurmaları önerilmelidir.

- Mitokondrial toksisite

Nükleozid ve nükleotid analoglarının *in vitro* ve *in vivo* koşullarda değişik derecelerde mitokondrial hasara yol açtığı gösterilmiştir. HIV-negatif bebeklerin *in utero* ve/veya postnatal nükleozid analoglarına maruz kalmaları halinde mitokondrial disfonksiyon geliştiği bildirilmiştir. Bildirilen temel advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni), metabolik bozukluklar (hiperlaktatemi, hiperlipazemi) olmuştur. Bu olaylar sıklıkla geçicidir. Bazı geç başlangıçlı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) bildirilmiştir. Nörolojik bozuklukların geçici ya da kalıcı olduğuna ilişkin bugün için bilgi yoktur. HIV-negatif çocuklar dahil olmak üzere *in utero* nükleozid ve nükleotid analoglara maruz kalan her çocuk klinik ve laboratuvar incelemeleri ile izlenmelidir ve olası mitokondrial disfonksiyon belirti ve semptomları açısından değerlendirilmelidir. Bu bulgular vertikal HIV geçişinin önlenmesi için gebe kadınlarda antiretroviral tedaviye ilişkin güncel ulusal önerileri etkilemez.

Hastalar kullandıkları diğer ilaçların yaratacağı riskler konusunda uyarılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zidovudin öncelikle hepatik konjugasyonla inaktif glukuronid metabolitlerine biyotransforme edilir. Özellikle glukuronidasyona uğrayarak öncelikli olarak karaciğer metabolizması yoluyla elimine edilen aktif maddeler, zidovudin metabolizmasını inhibe edecek potansiyele sahip olabilirler. İlaç etkileşimleri aşağıda sayılanlarla sınırlı değildir; bunlar, özellikle dikkat edilmesi gereken tıbbi ürünlere örnek olarak verilmiştir.

Atovakuon: Zidovudin atovakuon farmakokinetiğini etkilediği düşünülmektedir. Bununla birlikte farmakokinetik veriler atovakuonun, zidovudin glukuronid metabolitine metabolizma oranını azalttığını göstermiştir (kararlı durumda zidovudin Eğri Altı Alan (EAA) değeri %33 artmış ve glukuronid pik plazma konsantrasyonu %19 azalmıştır). Zidovudin 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.

Klaritromisin: Klaritromisin tabletler zidovudin emilimini azaltmaktadır. Bu durum zidovudin ile klaritromisin dozları arasında en az iki saat bırakılarak önlenabilir.

Lamivudin: Zidovudin, lamivudin ile birlikte uygulandığında EAA değerinde önemli bir değişiklik olmamasına rağmen C_{max}'ta %28 oranında bir artış gözlenmiştir. Zidovudin, lamivudin farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi yoktur.

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

Probenesid: Sınırlı olan veriler, probenesidin glukuronidasyonu azaltarak, zidovudinin ortalama yarılanma ömrünü ve EAA'sını (ortalama %106) artırdığını göstermektedir. Glukuronidin (ve muhtemelen zidovudinin) böbrek yoluyla atılımı, probenesid varlığında azalmaktadır. İki ilacın eşzamanlı kullanımında hastalar hematolojik toksisite açısından dikkatli izlenmelidir.

Ribavirin: Nükleozid analogu ribavirin, zidovudinin *in vitro* antiviral aktivitesini antagonize edebilir; bu nedenle bu aktif maddeleri birlikte kullanmaktan kaçınmak gerekir.

Rifampisin: Sınırlı olan veriler, zidovudin ve rifampisin birlikte kullanıldığında, zidovudinin EAA değerinin 48 ± 34 oranında azaldığını göstermektedir. Bununla birlikte bu bulgunun klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Valproik asit, flukonazol ya da metadon zidovudin ile eşzamanlı kullanımının EAA artışı ve klerens azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Sınırlı veri bulunduğundan bu bilginin klinik önemi açıklığa kavuşmamıştır fakat zidovudin, valproik asit, flukonazol ya da metadon ile eşzamanlı kullanıldığında hastalar zidovudinin potansiyel toksisitesi açısından yakından izlenmelidir.

Stavudin: Her iki tıbbi ürün birlikte kullanıldığında zidovudin, stavudinin intraselüler fosforilasyonunu inhibe edebilir. Bu nedenle, stavudinin zidovudin ile kombine kullanılması önerilmemektedir.

Diğer: Diğer aktif maddeler de (aspirin, kodein, morfin, metadon, indometazin, ketoprofen, naproksen, oksazepam, lorazepam, simetidin, klofibrat, dapson ve izoprinozinin dahil olduğu, ama bunlarla sınırlı olmayan) doğrudan hepatik mikrozomal metabolizmayı ya da yarışmalı olarak glukuronidasyonu inhibe ederek, zidovudin metabolizmasını değiştirebilir. Bu tıbbi ürünleri, özellikle kronik tedavi için RETROVİR ile birlikte kullanmadan önce olası ilaç etkileşimleri konusuna dikkat edilmelidir.

RETROVİR'in 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 da RETROVİR ile advers reaksiyon riskini artırabilir. Bu tıbbi ürünlerden herhangi biriyle eşzamanlı tedavi uygulanması gerekiyorsa, böbrek işlevi ve hematolojik parametreler daha dikkatli izlenmeli ve gerekirse bir veya her iki ilacın da dozu azaltılmalıdır.

Zidovudin alan bazı hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar görülmeye devam edebileceği için, profilaktik antimikrobiyal tedavinin de eşzamanlı uygulanması düşünülmelidir. Bu ilaçlar arasında ko-trimoksazol, aerosol pentamidin, pirimetamin ve asiklovir sayılabilir. Klinik araştırmalardan elde edilen sınırlı veriler, zidovudinin bu tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmasının advers reaksiyon riskinde anlamlı bir artışa yol açmadığını göstermektedir.

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. Zidovudinin insanda hamilelikte kullanımının güvenliliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan reproduksiyon çalışmalarında yüksek sistemik maruziyet seviyelerinde görülen glukokortikoidlere özgü ters etkiler, tavsiye edilen inhale terapötik dozlar aşıldığında meydana gelir. Genotoksisite testleri mutajenik potansiyelinin olmadığını göstermiştir.

Gebelik dönemi

Zidovudinun insanlarda plasentayı geçtiği gösterilmiştir (bkz. Farmakokinetik özellikleri). RETROVİR'in gebeliğin 14. haftasından önce kullanımı yalnızca, anneye sağlayacağı yarar fetüse olası risklerinden fazla ise düşünülmelidir.

İntrauterin ya da doğuma yakın dönemde nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerine maruz kalan yenidoğanlarda ve bebeklerde, mitokondriyal işlev bozukluğuna bağlı olarak, serum laktat düzeylerinde hafif, geçici yükselmeler olduğu bildirilmiştir. Serum laktat düzeylerindeki bu geçici yükselmelerin klinik açıdan önemi bilinmemektedir. Çok nadiren gelişim geriliği, konvülsif nöbet ve başka nörolojik hastalıklar bildirilmiştir. Ancak bu olaylarla intrauterin ya da doğuma yakın dönemde NRTI'ya maruz kalma arasında bir nedensellik ilişkisi tanımlanmamıştır. Bu bulgular, hamile kadınlarda HIV'in dikey geçişini önlemek amacıyla antiretroviral tedavinin kullanılmasına ilişkin güncel önerilerin uygulanmasını etkilememelidir.

Maternal-föetal geçiş:

ACTG 076 çalışmasında, gebeliğin 14. haftasındaki kadınlarda RETROVİR kullanımının ve takiben yeni doğan bebeklerin tedavisinin, HIV'in anneden fetüse geçiş oranını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (enfeksiyon oranı plasebo için %23 ve zidovudin için %8). Oral RETROVİR tedavisine gestasyonun 14. ve 34. haftaları arasında başlanmış ve doğum başlayana kadar devam edilmiştir. Doğum süresince ve doğum sırasında RETROVİR intravenöz olarak verilmiştir. Yenidoğan bebeklere 6 haftalık oluncaya kadar RETROVİR oral yolla verilmiştir. Oral yolla alamayan yenidoğanlara intravenöz olarak RETROVİR uygulanmıştır.

İntrauterin dönemde ya da bebeklik döneminde zidovudine maruz kalmanın uzun vadeli sonuçları bilinmemektedir. Hayvan karsinogenesisite/mutajenisite çalışmalarının bulgularına göre, insanlar üzerindeki karsinogenik etki riski dışlanamaz. Bu bulguların zidovudine maruz kalan, enfekte olmuş ya da olmamış bebekler açısından önemi bilinmemektedir. Buna karşılık, hamilelik sırasında zidovudin alması düşünülen kadınlar söz konusu bulgular konusunda bilgilendirilmelidir.

1998 Tayland CDC çalışmasında, gestasyonun 36. haftasından doğuma kadar sadece oral RETROVİR tedavisi kullanılması, HIV'in maternal-föetal geçiş oranını önemli derecede azaltmıştır (enfeksiyon oranı plasebo için %19, zidovudin için %9). Bu çalışmada hiçbir anne bebeğini emzirmemiştir.

Laktasyon dönemi

Sağlık uzmanları, HIV ile enfekte kadınların HIV geçişini önlemek için, mümkünse bebeklerini emzirmemelerini önermektedir. HIV ile enfekte bir kadına tek doz 200 mg zidovudin verilmesini takiben, sütte ve serumdaki ortalama zidovudin konsantrasyonunun aynı olduğu saptanmıştır.

Mama ile beslenme olanağı bulunmadığında, antiretroviral tedavi sırasında emzirme açısından yerel resmi emzirme ve tedavi prensipleri izlenmelidir. Başka çalışmalarda günde iki kez 300 mg zidovudinin (gerek tek başına gerekse Combivir ya da Trizivir olarak) oral tekrar dozunu takiben, anne plazma: anne sütü oranı 0.4 ila 3.2 arasında, bulunmuştur. Bir çalışmada süt çocuğunda zidovudinin medyan konsantrasyonu 24 ng/ml idi ve bir başka çalışmada tahlil ölçüm sınırlarının (30 ng/ml) altında idi. Anne sütü ile beslenen süt çocuklarında hücre içi zidovudin trifosfat (zidovudinin aktif metaboliti) seviyeleri ölçülmemiştir bu nedenle serumda ölçülen esas bileşik konsantrasyonlarının klinik olarak anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Zidovudin erkek ve dişi sıçanlarda fertiliteyi 450 mg/kg/gün doza dek etkilememiştir. RETROVİR'in kadınlarda fertilite üzerindeki etkisine dair bilgi mevcut değildir. Erkeklerde ise RETROVİR'in sperm sayısına, şekline ve motilitesine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RETROVİR'in araba kullanma performansı veya makine kullanma becerisi üzerine etkilerini araştıran çalışma bulunmamaktadır Aktif maddelerin farmakolojisinden, bu tip aktivitelere etkisi tahmin edilemez. Bununla beraber, hastanın klinik durumu ve RETROVİR'in yan etki profili hastanın araba ve makine kullanma becerisi değerlendirilirken akıldta tutulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Erişkinler ve çocuklardaki yan etki profili benzerdir. Aşağıdaki olaylar RETROVİR ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Bunlar, altta yatan hastalık sürecinin bir parçası olarak, HIV tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Bu vakalarla RETROVİR uygulaması arasındaki ilişkinin, özellikle ilerlemiş HIV hastalığını tanımlayan medikal komplikasyonlar söz konusu olduğunda, değerlendirilmesi zordur. Bu gibi durumlarda RETROVİR dozunun azaltılması veya tedavinin geçici olarak durdurulması gerekebilir.

Aşağıdaki advers etkiler organ sistemi sınıflandırması ve sıklığa göre verilmiştir. Sıklık sınıflandırması:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ve $< 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 1.000 ve $< 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ve $< 1/1.000$

Çok seyrek $\leq 1/10.000$.

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Çok sık ve sık olaylar genellikle klinik çalışma verilerinden belirlenmiştir. Seyrek ve çok seyrek olaylar genellikle spontan verilere dayanmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi (transfüzyon gerektirebilen), nütropeni ve lökopeni

Bunlar daha yüksek dozlarda (1200-1500 mg/gün) ve ilerlemiş HIV hastalığı olanlarda (özellikle tedavi öncesi kemik iliği rezervi yetersiz olanlarda) ve özellikle CD4 hücre sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlarda daha sık ortaya çıkar. Dozaj azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (bkz. Uyarılar/Önlemler). RETROVİR tedavisine başlarken nütrofil sayısı, hemoglobin düzeyleri ve serum vitamin B12 düzeyleri düşük olan hastalarda nütropeni insidansı da artmıştır.

Yaygın olmayan: Trombositopeni ve pansitopeni (kemik iliği hipoplazisi ile beraber)
Seyrek: Saf eritrosit aplazisi
Çok seyrek: Aplastik anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperlaktatemi
Seyrek: Laktik asidoz (bkz. Uyarılar/Önlemler), anoreksi

Vücut yağı birikimi/dağılımında değişiklik (bkz. Uyarılar/Önlemler) insidansı, özel antiretroviral ilaç kombinasyonunu da içeren çok sayıda etkene bağlıdır.

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Anksiyete ve depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Sersemlik hali
Seyrek: Uykusuzluk, parestezi, somnolans, zihin karışıklığı, konvülsiyonlar

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyomiyopati

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Nefes darlığı
Seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı
Yaygın: Kusma, karın ağrısı ve ishal
Yaygın olmayan: Mide ve barsakta aşırı gaz toplanması
Seyrek: Oral mukoza pigmentasyonu, tat bozukluğu ve hazımsızlık, pankreatit

Hepato-biliyer hastalıklar

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

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü ve kaşıntı
Seyrek: Tırnak ve deride pigmentasyon, ürtiker ve terleme
Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendrom, toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji
Yaygın olmayan: Miyopati

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Sık idrara çıkma

Üreme sistemi ve meme dokusu ile ilişkili hastalıklar

Seyrek: Jinckomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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 yan etkilerin insidansının, RETROVİR tedavisinin ilk haftalarından itibaren zaman içinde sürekli olarak azaldığını göstermektedir.

Maternal-fötal geçişin önlenmesine yönelik RETROVİR kullanımında görülen yan etkiler:

Plasebo kontrollü bir çalışmada (ACTG 076) RETROVİR, gebe kadınlarda bu endikasyon için önerilen dozlarda iyi tolere edilmiştir. Klinik advers etkiler ve laboratuvar testlerindeki anormallikler RETROVİR ve plasebo gruplarında benzerdir. Bununla birlikte, zidovudin ile tedavi edilen kadınlarda doğum öncesinde hafif ve orta şiddette aneminin daha fazla görülme eğilimi mevcuttur.

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

Antiretroviral tedavi kombinasyonu hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormallikler ile ilişkilidir.

Genel olarak bilinen risk faktörleri, ileri HIV hastalığı ya da uzun süreli kombinasyon antiretroviral tedavisi (KART) kullanan hastalarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Sıklığı bilinmemektedir.

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

Semptom ve belirtiler:

Zidovudinin aşırı dozunun akut alınmasını takiben, burada belirtilen halsizlik, baş ağrısı, kusma ve ara sıra olan hematolojik problemlerin dışında başka özel bir semptom tanımlanmamıştır. Belirlenemeyen dozda zidovudin alan bir hastanın kan zidovudin

seviyesinin normal terapötik seviyenin 16 katına çıktığı bildirilmiştir. Ama kısa döneme ait klinik, biyokimyasal veya hematolojik bir sekel saptanmamıştır.

Tedavisi:

Hastalarda toksisite belirtileri yakından izlenmeli (bkz. Yan Etkiler/Advers Etkiler) ve gerekli destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz ve periton diyalizinin, zidovudinin atılımı üzerinde görüldüğü kadarıyla sınırlı bir etkisi vardır; fakat diyaliz glukuronid metabolitinin atılımını hızlandırır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanılan antiinfektifler, nükleozid analogu

ATC Kodu: J05AF01

Etki mekanizması :

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

Zidovudin, hem enfekte olmuş hem de olmamış hücrelerde, hücresel timidin kinaz ile monofosfat (MP) türevine fosforillenir. Zidovudin-MP'nin sırasıyla difosfata (DP) ve daha sonra da trifosfat (TP) türevine fosforilasyonu hücresel 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-TP'nin zincire dahil edilmesi ve daha sonra zincirin sonlanması yoluyla bloke edilir. Zidovudin-TP'nin HIV revers transkriptaz için yarışması hücresel DNA polimeraz alfa için olandan yaklaşık 100 kat daha fazladır. Zidovudin ve diğer antiviral ajanlarla antogonist *in vitro* etki görülmemiştir. (test edilen ajanlar: abacavir, didanozin, lamuvudine ve interferon-alfa)

Timidin analoglarına (zidovudin bunlardan biridir) 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 mutasyon kombinasyonu veya altı mutasyondan en az dördünün birikmesiyle, virüsler timidin analoglarına 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, ikincisi tipik olarak T69S mutasyonunu içeren ve 6-baz çiftinin aynı pozisyona girmesi ile gerçekleşen, iki farklı paterndeki çoklu-ilaç direnci mutasyonları zidovudine ve aynı zamanda onaylı nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerine karşı fenotipik dirence yol açar. Bu iki farklı paterndeki çoklu-nükleozid direnç mutasyonlarının her ikisi de gelecekte terapötik seçenekleri büyük ölçüde kısıtlar.

Uzun süreli RETROVİR tedavisi uygulanmış hastalardan elde edilen HIV izolatlarında zidovudine *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.

HIV'in zidovudine *in vitro* duyarlılığı ve tedavi ile klinik cevap arasındaki ilişki hâlâ araştırılmaktadır. *In vitro* duyarlılık testi standardize edilmemiştir ve bu nedenle sonuçlar metodolojik faktörlere göre değişebilir.

Lamivudin ve zidovudin kombinasyonu ile ilgili *in vitro* çalışmalar, zidovudine dirençli virüs izolatlarının aynı zamanda lamivudine direnç kazandığında, zidovudine duyarlı hale gelebildiğini göstermektedir. Klinik çalışma bulguları önceden antiretroviral tedavi almamış bireylerde lamivudin artı zidovudinin, zidovudine dirençli izolatların ortaya çıkışını geciktirdiğini göstermiştir.

Zidovudin, antiretroviral kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak aynı sınıftan (nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri) veya farklı sınıflardan (proteaz inhibitörleri, nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri) antiretroviral ajanlarla birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Absorpsiyon

Zidovudin bağırsaktan iyi emilir ve araştırılan bütün doz seviyelerinde biyoyararlanımı %60-70 arasındadır. Bir faz I çalışmaya göre RETROVİR'in oral (solüsyon olarak) 4 saatte bir 5 mg/kg dozunda uygulanmasından sonra ortalama kararlı durum doruk ($C^{[ss]}_{maks}$) ve çukur ($C^{[ss]}_{min}$) plazma konsantrasyonları sırasıyla 7.1 ve 0.4 mikromolardır (veya 1.9 ve 0.1 mikrogram/ml). Biyodeşerlilik çalışmasına göre, 4 saatte bir oral yolla uygulanan ve dozun 200 mg'a normalize edildiği RETROVİR kapsül uygulamalarında, ortalama $C^{[ss]}_{maks}$ ve $C^{[ss]}_{min}$ seviyeleri sırasıyla 4.5 mikromol (veya 1.2 mikrogram/ml) ve 0.4 mikromolardır (veya 0.1 mikrogram/ml).

Dağılım

Intravenöz zidovudinle yapılan araştırmalarda ortalama terminal plazma yarılanma ömrü 1.1 saat, ortalama toplam vücut klerensi 27.1 ml/dk/kg ve görünür dağılım hacmi 1.6 l/kg'dır.

Erişkinlerde doz uygulamasından 2-4 saat sonra ortalama beyin-omurilik sıvısı/plazma zidovudin konsantrasyonları oranı yaklaşık 0.5 bulunmuştur. Veriler, zidovudinin plasentadan geçtiğini, amniyon sıvısı ve fetüs kanında bulunduğunu göstermektedir. Zidovudin, semen ve sütte de saptanmıştır.

Plazma proteinlerine bağlanma göreceli olarak düşüktür (%34-38) ve diğer aktif bileşiklerle, bağlanma bölgesindeki yer değişimine bağlı etkileşimler beklenmez.

Metabolizma

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. Intravenöz uygulamanın ardından zidovudin dozunun %29'u değişmeden ve %45'i glukuronid olarak idrardan atılmıştır.

Eliminasyon

Zidovudinin renal klerensinin, kreatinin klerensinden önemli ölçüde yüksek olması, anlamlı derecede tübüler sekresyonunun olduğunu göstermektedir.

Biyoeşdeğerlilik

RETROVİR tedavisi uygulanan HIV ile enfekte hastalarda, kararlı durumdaki 300 mg RETROVİR tablet, doz ayarlaması yapıldığında, 250 mg kapsül ile biyoeşdeğerdir. Zidovudinin kinetiği, çoklu doz uygulamalarını takiben dozdan bağımsız olduğu için, 300 mg tablet ile eş formülasyona sahip 200 mg Zidovudin tabletler, doz ayarlaması yapıldıktan sonra 250 mg kapsüle eşdeğer kabul edilebilir.

Zidovudin oral solüsyonun, zidovudin plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA) açısından RETROVİR kapsül ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Oral solüsyonun uygulanmasını takiben zidovudin emilimi, kapsül uygulamasındakine göre biraz daha hızlıdır (doruk konsantrasyona ulaşıncaya kadar geçen ortalama süre sırasıyla 0.5 ve 0.8 saat). Oral solüsyon ve kapsüller için dozun 200 mg'a normalize edildiği $C^{[ss]}_{maks}$ değerleri sırasıyla 5.8 mikromolar (1.55 mikrogram/ml) ve 4.5 mikromolardır (1.2 mikrogram/ml). Bu veriler, zidovudin şurup ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir; ancak verilerin zidovudin oral solüsyon için de geçerli olduğu kabul edilebilir.

Günde 3-6 saatte bir, 1 saatlik infüzyon ile 1-5 mg/kg zidovudin i.v. uygulanan hastalarda dozdan bağımsız kinetiği gözlenmiştir. Yetişkinlerde 1 saatlik infüzyonun 4 saatte bir 2.5 mg/kg dozunda uygulanmasından sonra ortalama kararlı durum doruk ($C^{[ss]}_{maks}$) ve çukur ($C^{[ss]}_{min}$) plazma konsantrasyonları sırasıyla 4.0 ve 0.4 mikromolardır (veya 1.1 ve 0.1 mikrogram/ml).

Hastalardaki karakteristik özellikler

• Çocuklar

5-6 aylıktan büyük çocuklarda zidovudinin farmakokinetik profili erişkinlerdeki ile benzerdir.

Araştırılan bütün doz seviyelerinde zidovudin bağırsaktan iyi emilir; biyoyararlanımı %65'lik bir ortalama ile %60-74'tür. $C^{[ss]}_{maks}$ seviyeleri, 120 mg (solüsyon olarak)/m² vücut yüzey alanı dozunda zidovudin verildikten sonra 4.45 mikromolar (1.19 mikrogram/ml) ve 180 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda zidovudin uygulamasını takiben 7.7 mikromolardır (2.06 mikrogram/ml).

$C^{[ss]}_{maks}$ seviyeleri, 80 mg (I.V) /m² vücut yüzey alanı dozunda zidovudin verildikten sonra 1.46 mikrogram/ml, 120 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda zidovudin uygulamasını takiben 2.26 mikrogram/ml ve 160 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda zidovudin uygulamasını takiben 2.96 mikrogram/ml bulunmuştur.

Çocuklarda ortalama beyin-omurilik sıvısı/plazma zidovudin konsantrasyonları oranı oral tedavide uygulamadan 0.5-4 saat sonra 0.52-0.85 arasında değişirken, intravenöz tedavide bir saatlik infüzyondan 1-5 saat sonra 0.87'dir. Sürekli intravenöz infüzyon sırasında, ortalama kararlı durum beyin-omurilik sıvısı/plazma konsantrasyonları oranı 0.24'tür.

İntravenöz dozdan sonra ortalama terminal yarılanma ömrü ve toplam vücut klerensi sırasıyla 1.5 saat ve 30.9 ml/dk/kg'dır. Temel metabolit 5'-glukuroniddir. İntravenöz uygulamadan sonra dozun %29'u değişmemiş olarak idrarda tespit edilmiştir ve %45'i glukuronid şeklinde atılmıştır. Zidovudinin renal klerensinin, kreatinin klerensinden önemli ölçüde yüksek olması, anlamlı derecede tübüler sekresyonunun olduğunu göstermektedir.

Yenidoğan ve küçük bebeklerden elde edilen sınırlı veriler, zidovudin glukuronidasyonunun azalması sonucu biyoyararlanımının arttığını, klerensinin azaldığını ve 14 günlükten küçük bebeklerde yarılanma ömrünün uzadığını göstermektedir; fakat sonrasında farmakokinetiği erişkinlerde bildirilenle benzerlik gösterir.

- Yaşlılar

Zidovudin farmakokinetiği 65 yaşın üzerindeki hastalarda çalışılmamıştır.

- Böbrek yetersizliği

Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda doruk plazma konsantrasyonu %50 oranında daha yüksektir. Sistemik maruz kalma (zidovudin konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan) %100 artar; yarılanma ömrü anlamlı ölçüde değişmez. Böbrek yetmezliğinde, temel glukuronid metabolitleri önemli ölçüde birikir, ama bu, toksisiteye neden olmaz. Hemodiyaliz ve periton diyalizinin, zidovudin eliminasyonu ile artan glukuronid metaboliti eliminasyonunun üzerinde etkisi yoktur (bkz. Kullanım Şekli ve Dozu).

- Karaciğer yetersizliği

Sirozlu hastalarla ilgili veriler, karaciğer yetersizliği olan hastalarda glukuronidasyonunun azalmasına bağlı zidovudin birikimi olabileceğini göstermiştir. Doz ayarlaması yapılması gerekebilir; ancak veriler sınırlı olduğu için kesin bir öneride bulunulamamaktadır (bkz. Kullanım Şekli ve Dozu).

- Hamilelik

Hamileliğin son trimestrinde 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenite: Ames testinde herhangi bir mutajenisite belirtisi görülmemiştir. Ancak, zidovudin, bir fare lenfoma hücresi deneyinde düşük mutajenisite göstermiş ve bir *in vitro* hücre transformasyon deneyi de pozitif sonuçlanmıştır. İnsan lenfositlerinde yapılan bir *in vitro* deneyde; sıçan ve farelerde *in vivo* oral tekrarlamalı dozlu mikronükleus deneylerinde klastajenik etkiler görülmüştür. Sıçanlarda *in vivo* sitogenetik bir çalışmada kromozom hasarı görülmemiştir. 11 AIDS hastasının periferik kan lenfositlerinin incelendiği bir çalışmada RETROVİR alan hastalarda kırık kromozom sıklığı almayanlardan daha yüksekti bulunmuştur. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Karsinojenisite: Zidovudin ile yapılan oral karsinojenisite çalışmalarında fare ve sıçanlarda geç ortaya çıkan vajinal epitelyal tümörler gözlenmiştir. Diğer türlerin her iki cinsinde bundan daha başka zidovudinden kaynaklanan tümörlere rastlanmamıştır. Diğer bir intravajinal karsinojenisite çalışması vajinal tümörlerin sıçanların idrardaki yüksek konsantrasyonlarda metabolize olmamış zidovudine uzun dönem maruz kalması sonucu olduğu hipotezini doğrulamıştır. Kemiricilerde yapılan karsinojenisite araştırmalarının insanlar için de geçerli olup olmadığını, bu nedenle mevcut bulguların klinik önemi de bilinmemektedir.

Ayrıca farelerde iki transplasental karsinogenesis çalışması gerçekleştirilmiştir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünde yapılan bir çalışmada gebe fareye gebeliğin 12-18. günlerinde maksimum tolere edilen dozda zidovudin uygulanmıştır. Bunun sonunda akciğer, karaciğer ve dişi üreme sisteminde kanser insidansında artış gözlenmiştir (doz=420 mg/kg/vücut ağırlığı).

İkinci çalışmada farelere maksimum 40 mg/doz 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 karsinogenesis çalışmalarından alınan sonuçlar ile tümör başlangıç zamanı ve insidans açısından aynıdır. İlk çalışmadan elde edilen transplasental karsinogenesis verilerine dayanarak, gebelik esnasında zidovudin kullanımının enfekte olmamış çocuğa maternal HIV enfeksiyonunun geçme riskini azalttığı sonucuna varılmıştır.

Reproduktif toksikoloji: Gebe sıçan ve tavşanlarda zidovudin ile yapılan çalışmalar erken embriyo ölüm insidansında yükselme gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan diğer bir çalışmada oral medyan letal dozuna yakın dozların fetal malformasyon insidansında artışa neden olmuştur. Ancak daha düşük dozlarda fetal anormalliklere rastlanmamıştır.

Fertilite: Zidovudin dişi veya erkek fertilesini olumsuz etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır Nişasta
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit,
Jelatin,
Siyah demir oksit (Opacode S-1-27794 Black)

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/aluminyum 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 Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza

B Blok 34394 1. Levent / İstanbul
Tel. no: 212 – 339 44 00
Faks no: 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

97/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.1995
Ruhsat yenileme tarihi: 25.09.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ