SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Retrovir 100 mg capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 100 mg zidovudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule
Ondoorzichtig witte, hardgelatine capsules met de opdruk GSYJU.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Retrovir orale toedieningsvormen zijn bestemd voor antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van met Humaan Immunodefiëntie Virus (hiv) geïnfecteerde volwassenen en kinderen.

Retrovir chemoprofylaxe is bestemd voor toepassing bij hiv-positieve zwangere vrouwen (met een zwangerschapsduur vanaf 14 weken) voor de preventie van de maternale-foetale overdracht van hiv en voor de primaire profylaxe van hiv-infectie bij pasgeborenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Van Retrovir is ook een drank beschikbaar.

Dosering

Dosering bij volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht van 30 kg of meer:
De aanbevolen dosering Retrovir in combinatie met andere antiretrovirale middelen is tweemaal daags 250 of 300 mg.

Dosering bij kinderen

Kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 21 kg en minder dan 30 kg:
De aanbevolen dosering Retrovir capsules is tweemaal daags twee 100 mg capsules in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

Kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 14 kg tot en met 21 kg:
De aanbevolen dosering Retrovir capsules is ’s ochtends één 100 mg capsule en ’s avonds twee 100 mg capsules.

Kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 8 kg tot 14 kg:
De aanbevolen dosering van Retrovir capsules is tweemaal daags een 100 mg capsule.

De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om specifieke doseringsaanwijzingen te kunnen geven bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 4 kg (zie hieronder bij *Dosering voor de preventie van maternale-foetale overdracht* en rubriek 5.2).

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering 's ochtends	Dosering 's avonds	Totale dosis per dag (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

Er is een drank beschikbaar voor de dosering bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 8 kg en voor die kinderen die capsules niet kunnen doorslikken (zie de SmPC van de drank).

Dosering voor de preventie van maternale-foetale overdracht
Aan zwangere vrouwen (met een zwangerschapsduur van meer dan 14 weken) dient oraal 500 mg/dag (als vijfmaal daags 100 mg) te worden gegeven totdat de weeën beginnen. Retrovir dient intraveneus te worden toegediend gedurende de weeën en de partus 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.

Aan neonaten moet oraal elke 6 uur 0,2 ml/kg (2 mg/kg) lichaamsgewicht worden toegediend, te beginnen binnen 12 uur na de geboorte en voort te zetten tot de leeftijd van 6 weken.

Voorzichtigheid is geboden bij het berekenen van doseringen voor neonaten omdat het om kleine volumes drank gaat. Om het nauwkeurig doseren te vergemakkelijken moet een doseerspuitje van een geschikt formaat met een graduering van 0,1 ml worden gebruikt om er zeker van te zijn dat neonaten de correcte orale dosis krijgen (zie de SmPC van Retrovir 100 mg/10 ml, drank).

Aan pasgeborenen en kinderen die geen orale toediening kunnen krijgen, dient Retrovir als intraveneus infuus gedurende 30 minuten, elke 6 uur te worden toegediend in een dosering van 1,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Bij een voorgenomen keizersnede bij de zwangere vrouw dient het infuus 4 uur voor de operatieve ingreep te worden begonnen. In het geval dat de weeën niet doorzetten dient het infuus van Retrovir te worden gestaakt en de orale toediening te worden hervat.

Doseringsaanpassingen bij patiënten met hematologische bijwerkingen
Vervanging van zidovudine moet worden overwogen indien bij patiënten het hemoglobinegehalte of het aantal neutrofielen afneemt tot een klinisch relevant niveau. Andere mogelijke oorzaken van anemie of neutropenie moeten eerst worden uitgesloten. Verlaging van de dosering of onderbreken van de behandeling met Retrovir moet worden overwogen indien er geen alternatieve behandelingen mogelijk zijn (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. Echter, aangezien speciale zorg wordt aanbevolen voor deze leeftijdsgroep in verband met de met leeftijd samenhangende veranderingen, zoals de vermindering van de nierfunctie en veranderingen van hematologische parameters, wordt geadviseerd om deze patiënten zowel voor als tijdens de behandeling met Retrovir nauwkeurig te monitoren.

Dosering bij verminderde nierfunctie
De aanbevolen dosering bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min) en bij patiënten met nierziekte in de laatste stadia, die hemodialyse of peritoneaaldialyse krijgen, is iedere 6 tot 8 uur 100 mg zidovudine (dagelijks 300 mg-400 mg). 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 cumulatie van zidovudine bij patiënten met verminderde leverfunctie wegens verminderde glucuronidering. Het kan noodzakelijk zijn de dosering aan te passen, maar vanwege de grote variabiliteit in blootstelling aan zidovudine bij patiënten met een matig tot ernstige leverziekte kunnen precieze aanbevelingen niet worden gegeven. Indien bepaling van 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 aangepast en/of het doseringsinterval tussen doses naar omstandigheden worden vergroot (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Retrovir capsules, drank en tabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor zidovudine of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Retrovir capsules, drank en tabletten dienen niet aan patiënten gegeven te worden met een abnormaal laag aantal neutrofielen (minder dan 0,75 x 10^9/l) of een abnormaal laag hemoglobinegehalte (minder dan 7,5 g/dl of 4,65 mmol/l).

Retrovir is gecontra-indiceerd bij pasgeborenen met hyperbilirubinemie die behandeling anders dan met lichttherapie behoeven, of met verhoogde transaminasewaarden van meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Retrovir geneest een hiv-infectie of AIDS niet. Patiënten die Retrovir of enig ander antiretroviraal middel krijgen, kunnen nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie ontwikkelen.

Het gelijktijdig toedienen van rifampicine of stavudine samen met zidovudine dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

Hematologische bijwerkingen: anemie (gewoonlijk niet waargenomen voor 6 weken behandeling met Retrovir, maar soms eerder optredend), neutropenie (gewoonlijk niet waargenomen voor 4 weken behandeling, maar soms eerder optredend) en leukopenie (gewoonlijk secundair aan neutropenie) kunnen optreden bij patiënten die Retrovir ontvangen. Deze bijwerkingen treden vaker op bij hogere doseringen (1.200-1.500 mg/dag) en bij patiënten die vóór behandeling een slechte beenmergstatus hebben met name in het geval van een gevorderd stadium van de hiv-ziekte (zie rubriek 4.8).

Hematologische parameters dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Het verdient in het algemeen aanbeveling om bij patiënten met symptomatische hiv-ziekte in een gevorderd stadium gedurende de eerste drie maanden van de behandeling ten minste elke twee weken het bloed te controleren en vervolgens ten minste maandelijks. Afhankelijk van de algemene conditie van de patiënt kan bloedonderzoek minder vaak, bijvoorbeeld eenmaal per 1 tot 3 maanden, plaatsvinden.

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 x 10^9/l en 1,0 x 10^9/l kan de dagelijkse dosering worden gereduceerd totdat er aanwijzingen zijn voor beenmergherstel; ook kan het herstel worden verstrekt door een korte onderbreking (2 tot 4 weken) van de Retrovir behandeling. 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: lactaatacidose wordt meestal geassocieerd met ernstige hepatomegalie en hepatische steatose en is gerapporteerd bij het gebruik van zidovudine. Vroege symptomen (symptomatische hyperlactatemie) 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 geassocieerd worden met pancreatitis, leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie.

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

Behandeling met zidovudine dient te worden gestaakt indien er sprake is van symptomatische hyperlactatemie, metabole/lactaatacidose, 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 hepatische steatose (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: nucleoside- en nucleotide-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 waren 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 en 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 nucleoside- of nucleotide-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 aangewezen is.

Leverziekte: de klaring van zidovudine bij patiënten met een milde leverstoornis zonder cirrose (Child-Pugh score van 5-6) is vergelijkbaar met de klaring bij gezonde personen, zodat een aanpassing van de zidovudinedosering niet noodzakelijk is. Voor patiënten met een middelmatige of ernstige leverziekte (Child-Pugh score van 7-15) geldt dat er geen doseringsaanbevelingen kunnen worden gedaan vanwege de grote variabiliteit in blootstelling aan zidovudine. Daarom wordt zidovudinegebruik 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 productinformatie van deze geneesmiddelen.

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en dienen gecontroleerd te worden volgens de standaardpraktijk. Indien er een bewezen verergering van de leverziekte optreedt bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking 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 het kader van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

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

Gebruik bij ouderen en bij 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 met een hepatitis C-virus co-infectie: gelijktijdige toediening van ribavirine en zidovudine wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen: Natrium: 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

Een beperkt aantal gegevens wijst erop dat na gelijktijdige toediening van zidovudine met rifampicine de AUC-waarde (de oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve) van zidovudine met 48% ± 34% afneemt. Dit kan resulteren in een gedeeltelijk of volledig verlies van werkzaamheid van zidovudine. Het gelijktijdig toepassen van rifampicine met zidovudine dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

In vitro werkt de combinatie van zidovudine met stavudine antagonistisch. De gelijktijdige toepassing van stavudine met zidovudine dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Probenecide verhoogt de AUC van zidovudine met 106% (bereik 100% tot 170%). Patiënten die beide geneesmiddelen gebruiken dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hematologische toxiciteit.

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

Bij enkele patiënten die Retrovir gebruikten werd melding gemaakt van lage fenytoïne-bloedspiegels, terwijl bij één patiënt een hoge spiegel werd opgemerkt. Deze bevindingen wijzen erop dat fenytoïne-spiegels nauwkeurig gecontroleerd moeten worden bij patiënten die met beide geneesmiddelen behandeld worden.

Atovaquon: zidovudine lijkt de farmacokinetiek van atovaquon niet te beïnvloeden. Farmacokinetische gegevens hebben echter aangetoond dat atovaquon de snelheid van het metabolisme van zidovudine naar haar metaboliet glucuronide lijkt te verlagen (steady state AUC van zidovudine werd verhoogd met 33% en de piek-plasma-concentratie van de glucuronide was gedaald met 19%). Met zidovudine-doseringen van 500 of 600 mg/dag lijkt het onwaarschijnlijk dat een drie-weekse gelijktijdige kuur van atovaquon voor de behandeling van acute PCP zal resulteren in een verhoogde incidentie van bijwerkingen als gevolg van hogere plasmaconcentraties van zidovudine. Extra voorzichtigheid moet in acht worden genomen tijdens het monitoren van patiënten die langdurige therapie met atovaquon ontvangen.

Gelijktijdige toediening van valproïnezuur, fluconazol of methadon met zidovudine geeft een toename van de AUC-waarde van zidovudine en een overeenkomstige afname van de klaring van zidovudine. Aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn is de klinische relevantie van deze gegevens onbekend, maar indien zidovudine gelijktijdig gebruikt wordt met valproïnezuur, fluconazol of methadon dienen patiënten nauwkeurig gevolgd te worden vanwege mogelijke toxiciteit van zidovudine.

Verergering van anemie ten gevolge van ribavirine is gemeld wanneer zidovudine deel uitmaakt van het regime gebruikt voor de behandeling van hiv, hoewel het exacte mechanisme nog moet worden opgehelderd. Gelijktijdige toediening van ribavirine en zidovudine wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Daarom moet worden overwogen om zidovudine in een bestaande antiretrovirale combinatietherapie te vervangen. Dit is vooral belangrijk bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van zidovudine-geïnduceerde-anemie.

Gelijktijdige behandeling, en vooral in het geval van acute behandeling, met potentieel nefrotoxische of myelosuppressieve geneesmiddelen (bijvoorbeeld systemisch toegediend pentamidine, dapson, pyrimethamine, co-trimoxazol, amfotericine, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine en doxorubicine) kan eveneens tot een verhoogd risico op bijwerkingen van zidovudine leiden. 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 middelen te worden verlaagd.

Uit beperkte gegevens uit klinische studies blijkt geen significant verhoogd risico op bijwerkingen van zidovudine met co-trimoxazol, pentamidine als aërosol, pyrimethamine of aciclovir in profylactische doses.

Clarithromycine tabletten verlagen de absorptie van zidovudine. Dit kan worden voorkomen door zidovudine en clarithromycine afzonderlijk toe te dienen met een interval van minimaal twee uur.

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 dierexperimentele 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 pasgeboren kinderen, de mate van hiv-overdracht van moeder op foetus vermindert.

Een grote hoeveelheid gegevens van zwangere vrouwen (meer dan 3.000 gegevens na blootstelling in het eerste trimester en meer dan 3.000 gegevens na blootstelling in het tweede en derde trimester) laten geen verhoogd risico zien op misvormingen. Retrovir kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien dit klinisch noodzakelijk is. Op basis van de vermelde grote hoeveelheid gegevens is het risico op malformatie bij mensen onwaarschijnlijk.

In studies bij dieren wordt zidovudine in verband gebracht met bevindingen over reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). **De actieve stoffen van Retrovir kunnen de cellulaire DNA-replicatie remmen en van zidovudine is in een studie bij dieren aangetoond dat het een transplacentaal carcinogeen is**. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend. Het is aangetoond dat bij mensen overdracht via de placenta optreedt.

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 waren blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding
Na een enkelvoudige toediening van 200 mg zidovudine aan met hiv geïnfecteerde vrouwen was de gemiddelde concentratie zidovudine in de moedermelk en het serum gelijk. Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid
Bij ratten bleek zidovudine in orale doses tot 450 mg/kg/dag de vruchtbaarheid van de mannelijke en de vrouwelijke dieren niet te verminderen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Retrovir op de vrouwelijke vruchtbaarheid. Het is niet aangetoond dat Retrovir bij mannen de aantallen, morfologie of motiliteit van de spermatozoën beïnvloedt.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van Retrovir op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te bedienen. Een nadelig effect op dergelijke activiteiten kan bovendien niet worden afgeleid uit de farmacologie van het geneesmiddel. Niettemin dienen de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Retrovir in overweging te worden genomen bij het adviseren aangaande de rijvaardigheid van de patiënt of diens bekwaamheid om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Het bijwerkingenprofiel lijkt voor volwassenen en kinderen hetzelfde te zijn. De meest ernstige bijwerkingen omvatten anemie (waarvoor bloedtransfusies noodzakelijk kunnen zijn), neutropenie en leukopenie. Deze treden vaker op bij hogere doseringen (1.200 tot 1.500 mg/dag) en bij patiënten in een gevorderd stadium van hiv-ziekte (vooral wanneer de beenmergstatus vóór de aanvang van de behandeling slecht is) en met name bij patiënten met een CD4-cellenaantal van minder dan 100/mm^3. Verlaging van de dosering of staken van de behandeling kan dan nodig worden (zie rubriek 4.4).

De incidentie van neutropenie was eveneens verhoogd bij patiënten die bij het begin van de behandeling met Retrovir een gering aantal neutrofielen, een laag hemoglobinegehalte en een lage vitamine B_{12}-spiegel hadden.

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

De bijwerkingen die worden beschouwd als ten minste mogelijk gerelateerd aan de behandeling staan hieronder opgesomd volgens lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, ≤ 1/10), soms (≥ 1/1.000, ≤ 1/100), zelden

(≥ 1/10.000, ≤ 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Vaak: anemie, neutropenie, leukopenie
Soms: pancytopenie met beenmerghypoplasie, trombocytopenie
Zelden: aplasie van de rode bloedcellen
Zeer zelden: aplastische anemie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zelden: lactaatacidose in de afwezigheid van hypoxemie, anorexie

Psychische stoornissen
Zelden: angst en depressie

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: hoofdpijn
Vaak: duizeligheid
Zelden: insomnia, paraesthesieën, somnolentie, verlies van geestelijke scherpte, convulsies

Hartaandoeningen
Zelden: cardiomyopathie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: dyspneu
Zelden: hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: misselijkheid
Vaak: braken, diarree en buikpijn
Soms: flatulentie
Zelden: pancreatitis, pigmentatie van de mucosa in de mond, aantasting van de smaak, dyspepsie

Lever- en galaandoeningen
Vaak: verhoogde bloedspiegels van leverenzymen en bilirubine
Zelden: leverstoornissen zoals ernstige hepatomegalie met steatose

Huid- en onderhuidaandoeningen
Soms: rash, pruritus
Zelden: urticaria, nagel- en huidpigmentatie, transpireren

Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen
Vaak: myalgie
Soms: myopathie

Nier- en urinewegenaandoeningen
Zelden: veranderd plaspatroon

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: malaise
Soms: asthenie, koorts, gegeneraliseerde pijn
Zelden: koude rillingen, pijn op de borst, griepachtig syndroom

De beschikbare informatie van zowel placebogecontroleerde onderzoeken als open-label 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 maternale-foetale overdracht:

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

In hetzelfde onderzoek waren de hemoglobineconcentraties bij de kinderen die wegens deze indicatie aan Retrovir waren blootgesteld marginaal lager dan bij de kinderen in de placebo-groep, maar transfusie was niet noodzakelijk. Anemie verdween binnen 6 weken na voltooiing van de behandeling met Retrovir. Andere klinische bijwerkingen en afwijkingen in de laboratoriumparameters waren gelijk in de Retrovir-groep en in de placebo-groep. De langetermijnconsequenties van blootstelling aan Retrovir *in utero* en als baby zijn onbekend.

Gevallen van lactaatacidose, die soms fataal zijn en die gewoonlijk gepaard gaan met ernstige hepatomegalie en leversteatose, zijn gemeld bij gebruik 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 moeten 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 immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Ook auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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
Aanbevolen wordt de patiënt nauwkeurig te observeren op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) en de noodzakelijke ondersteunende therapie toe te passen.
Hemodialyse en peritoneaaldialyse lijken op de eliminatie van zidovudine een beperkt effect te hebben, maar wel de eliminatie van de glucuronidemetaboliet te bevorderen.

Verdere behandeling moet plaatsvinden zoals klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme
Zidovudine is een antivirale stof met *in vitro* een grote werkzaamheid tegen retrovirussen, inclusief het Humane Immunodeficiëntie Virus (hiv).

Zidovudine wordt zowel in geïnfecteerde als in niet-geïnfecteerde cellen door cellulair thymidinekinase gefosforyleerd in het monofosfaatderivaat. De hierop volgende omzetting van zidovudinemonofosfaat tot het -difosfaat en vervolgens tot het -trifosfaat wordt gekatalyseerd door resp. cellulair thymidilaatkinase en niet-specifieke kinases. Zidovudinetrifosfaat werkt als remmer van en substraat voor het virale 'reverse transcriptase'. De verdere vorming van proviraal DNA wordt geblokkeerd door de inbouw van zidovudinemonofosfaat in de keten, waardoor de verdere opbouw wordt beëindigd. Het hiv 'reverse transcriptase' is in vergelijking met het DNA alfa-polymerase ongeveer 100 maal zo gevoelig voor het effect van zidovudinetrifosfaat.

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 niet gestandaardiseerd en de resultaten kunnen derhalve wisselen afhankelijk van methodologische factoren.
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 in het geval van hiv-ziekte in een vroeg stadium de frequentie en de mate van verminderde *in vitro* gevoeligheid aanzienlijk minder zijn dan bij ziekte in een gevorderd stadium.

De afname van de gevoeligheid door het verschijnen van zidovudine-resistente stammen beperkt in klinische opzicht de bruikbaarheid van zidovudine monotherapie. In klinische studies duiden klinische eindpuntgegevens erop dat zidovudine, met name in combinatie met lamivudine, en ook met didanosine en zalcitabine, resulteert in een significante reductie van het risico op voortschrijden van de ziekte en mortaliteit. Het is aangetoond dat het gebruik van een proteaseremmer bij de combinatie van zidovudine en lamivudine extra voordelen biedt ten aanzien van het vertragen van het ziekteproces en verbetering van de overleving in vergelijking met de duale therapie zelf.

De anti-virale effectiviteit van combinaties van antiretrovirale middelen worden *in vitro* onderzocht. Klinische studies en *in vitro* studies met zidovudine in combinatie met lamivudine tonen aan dat zidovudine-resistente virus isolaten gevoelig voor zidovudine kunnen worden wanneer zij tegelijkertijd resistent worden voor lamivudine. Bovendien is er klinisch bewijs dat zidovudine plus lamivudine het ontstaan van resistentie voor zidovudine vertragen bij antiretroviraal-naïeve patiënten.

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

Resistentie voor thymidine-analoga (waartoe zidovudine behoort) is goed gekarakteriseerd en wordt gekenmerkt door de stapsgewijze accumulatie van tot maximaal zes specifieke mutaties in het hiv reverse transcriptase op codons 41, 67, 70, 210, 215 en 219. Virussen krijgen fenotypische resistentie voor thymidine-analoga door de combinatie van mutaties op codons 41 en 215 of door de accumulatie van ten minste vier van de zes mutaties. Aanwezigheid van uitsluitend deze thymidine-analoog mutaties veroorzaakt geen hoge mate van kruisresistentie voor enige van de andere nucleosiden. Dit maakt hierop volgend gebruik van andere geregistreerde reverse transcriptaseremmers mogelijk.

Twee mutatiepatronen leidend tot resistentie voor meerdere geneesmiddelen resulteren in fenotypische resistentie voor zidovudine maar ook voor de andere geregistreerde nucleoside reverse transcriptase remmers. Het eerste patroon wordt gekarakteriseerd door mutaties in hiv reverse transcriptase op codons 62, 75, 77, 116 en 151 en het tweede heeft betrekking op een T69S-mutatie met een insertie van 6 baseparen op dezelfde positie. Deze beide multinucleoside-resistentie mutatiepatronen beperken in ernstige mate de toekomstige behandelingsmogelijkheden.

In studie US ACTG076 is aangetoond dat Retrovir effectief is in het reduceren van de mate van overdracht van hiv-1 van moeder op foetus (23% besmettingsgraad bij placebo en 8% bij zidovudine) wanneer het wordt toegediend (100 mg vijfmaal daags) aan hiv-positieve zwangere vrouwen (met een zwangerschapsduur van 14-34 weken) en aan hun pasgeboren baby's (2mg/kg ieder 6 uur) tot de leeftijd van 6 weken. Bij de Thailand CDC-studie met verkorte behandelingsduur in 1998 waarbij enkel orale Retrovirale therapie werd gebruikt (300 mg tweemaal daags) vanaf week 36 van de zwangerschap tot aan de bevalling, werd eveneens een significante vermindering van de maternale-foetale overdracht van hiv gezien (19% besmettingsgraad voor placebo versus 9% voor zidovudine). Deze gegevens en gegevens uit een gepubliceerde studie waarbij zidovudine regimes voor de preventie van maternale-foetale overdracht van hiv worden vergeleken, laten zien dat een korte behandeling (vanaf week 36 van de zwangerschap) van de moeder minder effectief is in het reduceren van perinatale hiv-overdracht dan een langere behandeling van de moeder (vanaf week 14-34 van de zwangerschap).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek bij volwassenen

Absorptie
Zidovudine wordt goed geabsorbeerd vanuit de darm en de biologische beschikbaarheid is 60 tot 70% in het gehele onderzochte doseringsbereik. In een bio-equivalentiestudie waren de gemiddelde steady-state (CV%) C[ss]max en C[ss]min en AUC[ss]-waarden bij 16 patiënten die tweemaal daags zidovudine 300 mg tabletten kregen toegediend respectievelijk 8,57 (54%) micromolair (μM) (2,29 μg/ml), 0,08 (96%) micromolair (0,02 μg/ml) en 8,39 (40%) uur* micromolair (2,24 uur*μg/ml).

Distributie
Uit studies met intraveneus toegediend Retrovir blijkt dat de gemiddelde plasmahalfwaardetijd ongeveer 1,1 uur is, de gemiddelde totale lichaamsklaring 27,1 ml/min/kg en het schijnbare verdelingsvolume 1,6 l/kg.

Bij volwassenen is 2 tot 4 uur na toediening de gemiddelde verhouding van de concentraties van zidovudine in de cerebrospinale vloeistof en in het plasma ongeveer 0,5. Gegevens wijzen erop dat zidovudine de placenta passeert en aanwezig is in amnionvloeistof en foetaal bloed. Zidovudine is eveneens aangetoond in sperma en moedermelk.

De plasma-eiwitbinding is relatief gering (34 tot 38%) en geneesmiddeleninteracties, die berusten op het verdringen van de bindingsplaatsen, zijn niet te verwachten.

Biotransformatie
Zidovudine wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door omzetting in de lever tot een inactief geglucuronideerde metaboliet. Het 5'-glucuronide van zidovudine is de belangrijkste metaboliet in zowel plasma als in urine en bedraagt ongeveer 50 tot 80% van de toegediende dosis die renaal uitgescheiden wordt. Na intraveneuze toediening is 3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT) aangetoond als metaboliet van zidovudine.

Eliminatie
De renale klaring van zidovudine is aanzienlijk groter dan de creatineklaring, hetgeen erop wijst dat in belangrijke mate tubulaire excretie plaatsvindt.

Farmacokinetiek bij kinderen

Absorptie
Bij kinderen vanaf 5-6 maanden is het farmacokinetisch profiel van zidovudine gelijk aan dat bij volwassenen. Zidovudine wordt bij inname goed geabsorbeerd uit de darm en de biologische beschikbaarheid is 60-74% in het gehele onderzochte doseringsbereik met een gemiddelde van 65%.

De $C^{[ss]}$max plasmaconcentratie na toediening van een dosis van 120 mg Retrovir (in oplossing) per m^2 lichaamsoppervlak was 4,45 micromolair (1,19 µg/ml) en na toediening van 180 mg per m^2 lichaamsoppervlak was dit 7,7 micromolair (2,06 µg/ml). Doseringen van 180 mg/m^2, vier maal daags gegeven aan kinderen, gaven een gelijke systemische blootstelling (24 uurs oppervlakte onder de curve van 40,0 uur* micromolair, ofwel 10,7 uur*µg/ml) als doses van 200 mg zesmaal daags bij volwassenen (40,7 uur* micromolair, ofwel 10,9 uur*µg/ml).

Distributie
Bij intraveneuze toediening waren de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd en de totale lichaamsklaring resp. 1,5 uur en 30,9 ml/min/kg.

Bij kinderen ligt 0,5 tot 4 uur na orale toediening de gemiddelde verhouding van de concentraties van zidovudine in de cerebrospinale vloeistof en in het plasma tussen 0,52 en 0,85 en bij intraveneuze behandeling was deze verhouding 0,87 wanneer deze werd bepaald 1-5 uur na intraveneuze toediening gedurende 1 uur. Gedurende continue intraveneuze infusie was de gemiddelde verhouding van de steady-state concentraties in cerebrospinale vloeistof en in plasma 0,24.

Biotransformatie
De belangrijkste metaboliet is het 5'-glucuronide. Na intraveneuze toediening werd 29% van de dosis onveranderd met de urine uitgescheiden en 45% als het glucuronide.

Eliminatie
De renale klaring van zidovudine is aanzienlijk groter dan de creatinineklaring, hetgeen erop wijst dat tubulaire secretie in belangrijke mate plaatsvindt.

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, maar hierna blijkt de farmacokinetiek gelijk te zijn aan die bij volwassenen.

Zwangerschap:
De farmacokinetiek van zidovudine is in een studie onderzocht gedurende het laatste trimester van de zwangerschap bij acht vrouwen. Bij voortgaande zwangerschap werd geen accumulatie van het geneesmiddel waargenomen. De farmacokinetiek van zidovudine was gelijk aan die van niet zwangere vrouwen. Als gevolg van de passieve passage via de placenta was bij de geboorte de zidovudine-plasmaconcentratie bij het kind gelijk aan die van de moeder.

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

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

Verminderde leverfunctie:
Er zijn beperkte gegevens over de farmacokinetiek van zidovudine bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit
In de Ames–test werden geen aanwijzingen voor mutageniciteit waargenomen. Zidovudine was echter zwak mutageen in een muis-lymfoomceltest en positief in een *in vitro* celtransformatietest. In een *in vitro* studie met menselijke lymfocyten zijn clastogene effecten waargenomen en bij ratten en muizen zijn tijdens *in vivo* micronucleus studies met herhaalde orale toediening clastogene effecten waargenomen. Een *in vivo* cytogenetische studie met ratten gaf geen aanwijzingen voor chromosoombeschadiging. In een studie met lymfocyten uit perifeer bloed van 11 patiënten met AIDS bleek dat de frequentie van chromosoombreuken bij degenen die Retrovir hadden ontvangen hoger was dan bij degenen die dit niet hadden ontvangen. Middels een 'pilot' studie is aangetoond dat zidovudine bij volwassenen wordt ingebouwd in het nucleaire DNA van leukocyten, ook bij zwangere vrouwen die zidovudine voor de behandeling van hiv-1 gebruiken of als preventie voor de maternale-foetale virale overdracht. Zidovudine wordt ook ingebouwd in het DNA van bloedleukocyten van de navelstreng van kinderen van met zidovudine behandelde moeders. Een transplacentaire genotoxiciteitsstudie werd uitgevoerd bij apen waarbij zidovudine alleen werd vergeleken met de combinatie van zidovudine en lamivudine bij blootstellingen equivalent aan die bij mensen. Deze studie toonde aan dat, bij foetussen die *in utero* werden blootgesteld aan doses 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 diegenen die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische betekenis van deze bevindingen is onbekend.

Carcinogeniteit
In carcinogeniteitstesten met oraal toegediend zidovudine bij muizen en ratten werden 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 aan niet-gemetaboliseerd zidovudine in de urine. Er werden geen andere geneesmiddelgerelateerde tumoren gezien bij beide geslachten van deze species.

Bovendien zijn er twee transplacentale carcinogeniteitsstudies uitgevoerd bij muizen. In één studie, opgezet door het Amerikaanse Nationale Kankerinstituut, werden de maximaal verdraagbare doses zidovudine toegediend aan zwangere 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 studie werden muizen in de prenatale fase gedurende 24 maanden blootgesteld aan zidovudine (dosering tot maximaal 40 mg/kg) vanaf dag 10 van de dracht. De aan de behandeling gerelateerde bevindingen beperkten zich tot laat verschijnende epitheliale tumoren van de vagina die met eenzelfde incidentie en op hetzelfde moment verschenen als die in de standaard carcinogeniteitsstudies na orale toediening. De tweede studie leverde derhalve geen bewijs over een transplacentale carcinogene werking van zidovudine.

Er kan worden geconcludeerd dat op grond van de gegevens van de eerste transplacentale carcinogeniteitsstudie een hypothetisch risico aanwezig is voor carcinogeniteit hoewel het duidelijk is bewezen dat het risico van overdracht van hiv van moeder op het ongeïnfecteerde kind door het gebruik van zidovudine wordt verminderd.

Reproductietoxiciteit
Onderzoeken bij zwangere ratten en konijnen die oraal zidovudine kregen in doseringsniveaus van maximaal respectievelijk 450 en 500 mg/kg/dag in de belangrijkste periode van organogenese, hebben geen bewijs geleverd voor teratogeniciteit. Er was echter een statistisch significante toename in foetale resorpties bij ratten die 150 tot 450 mg/kg/dag kregen en bij konijnen die 500 mg/kg/dag kregen.

In een apart onderzoek, dat hierop volgend werd uitgevoerd, bleek dat bij ratten die een dosering kregen van 3.000 mg/kg/dag, wat erg dicht bij de orale mediane lethale dosering ligt (3.683 mg/kg), een duidelijke maternale toxiciteit werd veroorzaakt en een toename in het vóórkomen van foetale

misvormingen. Er werd geen bewijs van teratogeniciteit waargenomen in dit onderzoek bij de lagere geteste doseringen (600 mg/kg/dag of minder).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsulekern: maïszetmeel, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycollaat, magnesiumstearaat.
Capsuleomhulling: titaandioxide (E171), gelatine.
Drukinkt (zwarte inkt met opacode 10A1 of 10A2): schellak, zwart ijzeroxide (E 172), propyleenglycol, ammonia 28% (uitsluitend in zwarte inkt met opacode 10A1), ammonia (uitsluitend in zwarte inkt met opacode 10A2), kaliumhydroxide (uitsluitend in zwarte inkt met 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 met 100 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Retrovir 100 mg capsules, hard: RVG 12639

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:7 april 1987
Datum van laatste verlenging: 20 maart 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 28 november 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.