FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zidovudin Aurobindo 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Zidovudin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weiß/weiße Hartgelatinekapseln der Größe „0“, gefüllt mit weißem bis weißgrauem Granulat und bedruckt mit „D“ auf der weißen Kappe und „73“ auf dem weißen Körper mit schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zidovudin Aurobindo ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind.

Die Chemoprophylaxe mit Zidovudin Aurobindo ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zidovudin Aurobindo sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt, verschrieben werden.

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg: Die empfohlene Dosierung für Zidovudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen beträgt normalerweise 250 mg oder 300 mg zweimal täglich.

Dosierung bei Kindern: Für die Anwendung bei Kindern sind Zidovudin Aurobindo 100 mg Kapseln erhältlich.

Körpergewicht (kg)	**Am Morgen**	**Am Abend**	**Tagesdosis (mg)**
8-13	eine 100 mg Kapsel	eine 100 mg Kapsel	200

14-21	eine 100 mg Kapsel	zwei 100 mg Kapseln	300
22-30	zwei 100 mg Kapseln	zwei 100 mg Kapseln	400
Alternativ können für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 28 kg bis einschließlich 30 kg auch folgende Einnahmeempfehlungen angewendet werden:			
28-30	eine 250 mg Kapsel	eine 250 mg Kapsel	500

Für Kinder mit einem Körpergewicht unter 8 kg und für Kinder über 8 kg, die keine Kapseln schlucken können, sind andere Zidovudin-haltige Darreichungsformen erhältlich.

Dosierung zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission:
Schwangere (nach der 14. Schwangerschaftswoche) sollten bis zum Einsetzen der Wehen 500 mg/Tag (aufgeteilt in 5 Einzeldosen zu 100 mg) einnehmen. Während der Wehen und der Entbindung sollte Zidovudin in einer Initialdosis von 2 mg/kg Körpergewicht über 1 Stunde intravenös infundiert werden, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1 mg/kg Körpergewicht/h, bis die Nabelschnur durchtrennt ist.

Neugeborene sollten alle 6 Stunden oral 2 mg/kg Körpergewicht beginnend innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt und bis zum Alter von 6 Wochen erhalten. Wenn eine orale Gabe nicht möglich ist, wird Zidovudin intravenös infundiert. Hierbei wird eine Einzeldosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht (infundiert über 30 Minuten) alle 6 Stunden verabreicht.

Bei geplantem Kaiserschnitt soll die Infusion 4 Stunden vor der Operation beginnen. Beim Vorliegen von Senkwehen sollte die Zidovudin-Infusion abgebrochen und die Behandlung mit einer oralen Darreichungsform fortgesetzt werden.

Dosisanpassung bei Patienten mit hämatologischen Nebenwirkungen:
Bei Patienten, deren Hämoglobin oder deren neutrophile Granulozyten auf klinisch bedeutsame Werte abgefallen sind, sollte eine Substitution von Zidovudin in Betracht gezogen werden.

Andere mögliche Ursachen für eine Anämie oder Neutropenie sollten ausgeschlossen werden. Bei Fehlen von Behandlungsalternativen sollte eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Zidovudin Aurobindo in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Dosierung bei älteren Patienten:
Die Pharmakokinetik von Zidovudin bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht und es liegen keine spezifischen Daten vor. Wegen altersbedingter Veränderungen, wie z. B. einer Einschränkung der Nierenfunktion oder Änderungen hämatologischer Parameter ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht angezeigt, eine angemessene Überwachung der Patienten vor und während der Behandlung mit Zidovudin Aurobindo wird empfohlen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) und für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, beträgt die empfohlene Dosis 100 mg alle 6 bis 8 Stunden (300 mg bis 400 mg täglich). Die hämatologischen Werte und der klinische Befund sollen als Parameter bei der Entscheidung über eine eventuell notwendige Dosisanpassung herangezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Die vorliegenden Daten über Patienten mit Leberzirrhose deuten darauf hin, dass Zidovudin infolge der verringerten Glucuronidierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion akkumulieren kann. Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein, jedoch kann eine genaue Dosierungsempfehlung aufgrund der großen Variabilität hinsichtlich der Zidovudin-Exposition bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Lebererkrankung nicht gegeben werden. Falls eine Überwachung der Zidovudin-Spiegel im Plasma nicht möglich ist, soll der behandelnde Arzt den Patienten auf Anzeichen von Unverträglichkeit wie die Entwicklung von hämatologischen Nebenwirkungen (Anämie, Leukopenie, Neutropenie) überwachen, die Dosis reduzieren und/oder die Dosierungsintervalle angemessen vergrößern (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Zidovudin Aurobindo ist kontraindiziert bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Zidovudin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Zidovudin Aurobindo darf nicht bei Patienten mit abnorm niedrigen Werten an neutrophilen Granulozyten (weniger als 0,75 x 10^9/l) oder abnorm niedrigen Hämoglobinwerten (weniger als 7,5 g/dl oder 4,65 mmol/l) angewendet werden.

Zidovudin Aurobindo ist kontraindiziert bei Neugeborenen mit behandlungsbedürftiger Hyperbilirubinämie (Lichttherapie ausgenommen) oder mit erhöhten Transaminasespiegeln, die den oberen Grenzwert des Normalbereiches um mehr als das Fünffache überschreiten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zidovudin Aurobindo stellt keine Heilungsmöglichkeit für eine HIV-Infektion oder für AIDS dar. Die Patienten können unter Zidovudin Aurobindo oder einer anderen antiretroviralen Therapie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Zidovudin und Rifampicin oder Stavudin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hämatologische Nebenwirkungen: Bei Patienten unter Zidovudin Aurobindo-Behandlung ist mit dem Auftreten von Anämie (normalerweise nicht vor 6 Wochen nach Beginn der Zidovudin Aurobindo-Therapie zu beobachten, gelegentlich aber auch früher auftretend), Neutropenie (normalerweise nicht vor 4 Wochen nach Behandlungsbeginn zu beobachten, gelegentlich aber auch früher auftretend) und Leukopenie (gewöhnlich als Folge einer Neutropenie) zu rechnen. Sie treten vermehrt bei hohen Dosierungen (1200 bis 1500 mg/Tag) auf sowie bei Patienten, deren Knochenmarkreserve vor Behandlungsbeginn vermindert ist, vor allem bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung (siehe Abschnitt 4.8).

Die hämatologischen Parameter sollten sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer HIV-Erkrankung wird generell empfohlen, innerhalb der ersten drei Monate der Therapie mindestens alle zwei Wochen und danach

mindestens einmal im Monat eine Blutuntersuchung durchzuführen. Abhängig vom Gesamtzustand des Patienten können die Blutuntersuchungen weniger häufig, z. B. alle 1 bis 3 Monate, durchgeführt werden.

Wenn das Hämoglobin auf Werte zwischen 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) und 9 g/dl (5,59 mmol/l) oder die neutrophilen Granulozytenzahlen auf Werte zwischen 0,75 x 10^9/l und 1,0 x 10^9/l fallen, kann die tägliche Dosis bis zur Erholung des Knochenmarks reduziert werden. Alternativ kann eine Erholung des Knochenmarks durch kurze (2- bis 4-wöchige) Behandlungsunterbrechungen gefördert werden. Eine Erholung des Knochenmarks wird gewöhnlich innerhalb von zwei Wochen beobachtet, danach kann die Zidovudin Aurobindo-Behandlung mit einer reduzierten Dosis weitergeführt werden. Bei einer ausgeprägten Anämie können zusätzlich zu einer Dosisanpassung Bluttransfusionen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.3).

Laktatazidose: Über das Auftreten von Laktatazidosen, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, wurde unter Behandlung mit Zidovudin berichtet. Frühe Anzeichen (symptomatische Hyperlaktatämie) beinhalten Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, respiratorische Symptome (schnelle und/oder tiefe Atmung) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche).

Laktatazidosen sind mit einer hohen Mortalität verbunden und können mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen assoziiert sein.

Laktatazidosen treten im Allgemeinen nach wenigen oder mehreren Monaten Behandlung auf.

Die Behandlung mit Zidovudin soll bei Auftreten symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigender Transaminasespiegel beendet werden.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Zidovudin bei jedem Patienten (vor allem bei adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen und Hepatosteatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol). Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion, die mit Interferon-alpha und Ribavirin behandelt werden, können besonders gefährdet sein.

Patienten mit einem erhöhten Risiko sollen engmaschig überwacht werden.

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

derzeitigen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Lipoatrophie: Die Behandlung mit Zidovudin wird mit einem Verlust von subkutanem Fettgewebe in Verbindung gebracht, wobei ein Zusammenhang mit mitochondrialer Toxizität gesehen wird. Die Inzidenz und der Schweregrad der Lipoatrophie hängen mit der kumulativen Exposition zusammen. Dieser Verlust an Fettgewebe, der sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und dem Gesäß zeigt, ist beim Wechsel zu einem Zidovudin-freien Regime möglicherweise nicht reversibel. Während der Therapie mit Zidovudin oder Zidovudin-haltigen Arzneimitteln (Lamivudin+Zidovudin und Lamivudin+Zidovudin+Abacavirsulfat) sollten Patienten regelmäßig auf Anzeichen einer Lipoatrophie untersucht werden. Die Behandlung sollte auf ein anderes Regime umgestellt werden, wenn der Verdacht auf Entwicklung einer Lipoatrophie besteht.

Gewicht und metabolische Parameter: Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Lebererkrankungen: Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ohne Leberzirrhose [Child-Pugh-Klassifikation 5-6] weist die Clearance von Zidovudin ähnliche Werte auf wie bei gesunden Probanden; deshalb ist hier keine Anpassung der Zidovudin-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung [Child-Pugh-Klassifikation 7-15] können aufgrund der beobachteten großen Variabilität hinsichtlich der Zidovudin-Exposition keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden; deshalb wird die Anwendung von Zidovudin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Produktinformationen dieser Arzneimittel.

Bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis treten Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger auf. Diese Patienten sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen für eine Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (PCP). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung

auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Die Patienten sollten auf die Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln in der Selbstmedikation hingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen: siehe Abschnitt 4.2.

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

Hepatitis-C-Virus-Koinfektion: Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin mit Zidovudin wird wegen des erhöhten Risikos einer Anämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Zidovudin Aurobindo enthält Natrium
Zidovudin Aurobindo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen begrenzte Daten vor, die vermuten lassen, dass die gleichzeitige Gabe von Zidovudin und Rifampicin die AUC (Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve) von Zidovudin um 48 % ± 34 % senkt. Dies kann zu einem teilweisen oder vollständigen Verlust der Wirksamkeit von Zidovudin führen. Eine gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit Zidovudin soll daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stavudin antagonisiert *in vitro* die antivirale Wirkung von Zidovudin. Eine gleichzeitige Anwendung von Stavudin mit Zidovudin soll daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Probenecid erhöht die AUC von Zidovudin um 106 % (Streubreite 100 % bis 170 %). Patienten, die beide Arzneimittel erhalten, müssen sorgfältig auf Anzeichen einer hämatologischen Toxizität überwacht werden.

Es wurde ein mäßiger Anstieg (28 %) der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) von Zidovudin beobachtet, wenn Zidovudin zusammen mit Lamivudin angewendet wurde. Insgesamt wurde der AUC-Wert jedoch nicht signifikant verändert. Zidovudin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lamivudin.

Über erniedrigte Phenytoinblutspiegel wurde bei einigen Patienten, die Zidovudin erhalten haben, berichtet, in einem Fall wurde dagegen ein erhöhter Blutspiegel beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und Zidovudin sollen daher die Phenytoinspiegel sorgfältig überwacht werden.

Atovaquon: Zidovudin zeigt keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Atovaquon. Pharmakokinetische Daten haben jedoch gezeigt, dass Atovaquon die Metabolisierungsrate von Zidovudin in seinen Glucuronid-Metaboliten senkt (die Fläche

unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Zidovudin im Steady State wurde um 33 % erhöht und die maximale Plasmakonzentration des Glucuronids um 19 % gesenkt). Bei Zidovudin-Dosen von 500 oder 600 mg/Tag erscheint es unwahrscheinlich, dass eine dreiwöchige gleichzeitige Anwendung von Atovaquon zur Behandlung einer akuten PCP zu häufigerem Auftreten von Nebenwirkungen führt, die einer höheren Plasma-Konzentration von Zidovudin zuzuordnen sind. Patienten mit einer länger andauernden Atovaquon-Therapie sollten besonders überwacht werden.

Die gleichzeitige Gabe von Valproinsäure, Fluconazol oder Methadon mit Zidovudin führte zu einem Anstieg der AUC und einer korrespondierenden Abnahme der Clearance von Zidovudin. Da nur begrenzte Daten zur Verfügung stehen, ist die klinische Relevanz dieser Befunde unklar. Wenn Zidovudin zusammen mit Valproinsäure, Fluconazol oder Methadon angewendet wird, sollen die Patienten engmaschig auf eine mögliche Zidovudin-bedingte Toxizität überwacht werden.

Über die Exazerbation einer Ribavirin-induzierten Anämie wurde berichtet, wenn Zidovudin Teil eines HIV-Therapieschemas war. Der genaue Mechanismus dafür ist noch ungeklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird wegen des erhöhten Anämierisikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Zidovudin bereits in einem antiretroviralen Kombinationsschema verwendet wird, sollte sein Austausch in Betracht gezogen werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit bekannter Zidovudin-induzierter Anämie in der Vorgeschichte.

Das Risiko von Nebenwirkungen durch Zidovudin kann erhöht sein, wenn gleichzeitig potenziell nephrotoxische oder knochenmarkschädigende Mittel, insbesondere in einer Akuttherapie, angewendet werden.
Dazu gehören u. a. systemisch angewendetes Pentamidin, Dapson, Pyrimethamin, Cotrimoxazol, Amphotericin, Flucytosin, Ganciclovir, Interferon, Vincristin, Vinblastin und Doxorubicin. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem dieser Arzneimittel erforderlich ist, sollen die Nierenfunktion und die hämatologischen Parameter besonders sorgfältig überwacht werden und, falls nötig, die Dosierung eines oder mehrerer Arzneimittel verringert werden.

Aus begrenzten Daten klinischer Studien ergibt sich für Cotrimoxazol, Pentamidin als Aerosol, Pyrimethamin und Aciclovir in den für die Prophylaxe verwendeten Dosierungen kein Hinweis auf ein signifikant erhöhtes Nebenwirkungsrisiko durch Zidovudin.

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin-haltigen Tabletten kann die Resorption von Zidovudin verringert sein. Dies kann verhindert werden, indem die Einnahme von Zidovudin und Clarithromycin getrennt in einem Abstand von mindestens zwei Stunden erfolgt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden. Im vorliegenden Fall hat sich gezeigt, dass durch die Anwendung von Zidovudin bei Schwangeren mit anschließender Behandlung der Neugeborenen die Rate der maternofetalen HIV-Übertragung gesenkt wird.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 3.000 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester und mehr als 3.000 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im zweiten und dritten Trimester) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Sofern klinisch indiziert, kann Zidovudin während der Schwangerschaft angewendet werden. Auf Grundlage der genannten umfangreichen Daten ist ein Fehlbildungsrisiko beim Menschen unwahrscheinlich.

In tierexperimentellen Studien wurde Zidovudin mit reproduktionstoxischen Befunden assoziiert (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkstoffe von Zidovudin können die zelluläre DNA-Replikation hemmen, und Zidovudin wirkte in einer Tierstudie als ein transplazentales Karzinogen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Zidovudin die Plazenta passiert.

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

Stillzeit:
Bei HIV-infizierten Frauen war nach Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg Zidovudin die mittlere Zidovudin-Konzentration in der Muttermilch und im Serum vergleichbar. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität:
In Studien bei Ratten wurde bei oralen Dosen von bis zu 450 mg/kg/Tag keine Beeinflussung der männlichen oder weiblichen Fertilität beobachtet. Über die Auswirkung von Zidovudin auf die Fertilität von Frauen liegen keine Erkenntnisse vor. Bei Männern wird die Zahl der Spermien, ihre Morphologie und Motilität nicht beeinträchtigt.

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

Es wurden keine Studien über den Einfluss von Zidovudin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs ist ein nachteiliger Effekt nicht anzunehmen. Jedoch sollten der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Zidovudin bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit des Patienten, Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil scheint bei Kindern und Erwachsenen ähnlich zu sein. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen gehören Anämie (bei der Bluttransfusionen erforderlich sein können), Neutropenie und Leukopenie. Diese treten vermehrt bei hohen Dosierungen (1200 bis 1500 mg/Tag), bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (besonders bei verminderter Knochenmarkreserve vor Behandlungsbeginn) sowie insbesondere bei Patienten mit CD4-Zellwerten von unter 100/mm³ auf. Eine Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenien sind häufiger bei Patienten mit verminderter Neutrophilen-Konzentration, niedrigen Hämoglobinwerten sowie niedrigen Vitamin-B_{12}-Serumwerten zu Beginn der Zidovudin-Therapie.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Zidovudin berichtet.

Die unerwünschten Ereignisse, die zumindest als möglicherweise mit der Behandlung im Zusammenhang stehend (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) eingestuft wurden, sind weiter unten nach Organsystem, Organklasse und absoluter Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10),
Häufig (≥ 1/100, < 1/10),
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100),
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000),
Sehr selten (< 1/10 000)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Häufig: Anämie, Neutropenie und Leukopenie.
Gelegentlich: Panzytopenie mit Knochenmarkhypoplasie, Thrombozytopenie.
Selten: Erythroblastopenie.
Sehr selten: aplastische Anämie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Selten: Laktatazidose in Abwesenheit von Hypoxämie, Anorexie.

Psychiatrische Erkrankungen
Selten: Angst und Depression.

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen.
Häufig: Schwindel.
Selten: Konvulsionen, Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, Parästhesie, Schläfrigkeit.

Herzerkrankungen
Selten: Kardiomyopathie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe.
Selten: Husten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit.
Häufig: Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen.
Gelegentlich: Flatulenz.
Selten: Pankreatitis, Pigmentierung der Mundschleimhaut, Geschmacksstörungen und Dyspepsie.

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: erhöhte Werte von Leberenzymen und Bilirubin im Blut.
Selten: Lebererkrankungen wie schwere Hepatomegalie mit Steatose.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Exanthem und Juckreiz.

Selten: Nesselsucht, Pigmentierung der Nägel und der Haut, Schwitzen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Myalgie.
Gelegentlich: Myopathie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten: häufiges Wasserlassen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Selten: Gynäkomastie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Unwohlsein.
Gelegentlich: Asthenie, Fieber und allgemeines Schmerzgefühl.
Selten: Brustschmerzen und ein grippeähnliches Syndrom, Schüttelfrost.

Die vorliegenden Daten aus Placebo-kontrollierten und offenen Studien zeigen, dass die Häufigkeit der Übelkeit und anderer häufig berichteter klinischer Nebenwirkungen durchweg während der ersten Wochen der Therapie mit Zidovudin abnimmt.

Nebenwirkungen bei der Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission:
In einer Placebo-kontrollierten Studie waren klinische Nebenwirkungen und Laborwertveränderungen bei den Frauen in der Zidovudin- und der Placebo-Gruppe insgesamt ähnlich. Jedoch war ein Trend zu häufigerem Auftreten leichter bis mittelschwerer Anämien bei den mit Zidovudin behandelten Frauen vor der Entbindung zu beobachten.

In derselben Studie lagen die Hämoglobinwerte bei den mit Zidovudin behandelten Kindern geringgradig niedriger als in der Placebo-Gruppe. Transfusionen waren jedoch nicht erforderlich. Die Anämien bildeten sich innerhalb von 6 Wochen nach Abschluss der Zidovudin-Therapie zurück. Andere klinische Nebenwirkungen und Laborwertveränderungen waren in der Zidovudin- und der Placebo-Gruppe ähnlich. Langzeitauswirkungen der Exposition von Kindern mit Zidovudin *in utero* und nach der Geburt sind nicht bekannt.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Zidovudin wurde über das Auftreten von Laktatazidosen, die in manchen Fällen tödlich verliefen und die in der Regel mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit Zidovudin wurde mit einem Verlust von subkutanem Fettgewebe in Zusammenhang gebracht. Dieser zeigt sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und dem Gesäß. Patienten, die Zidovudin anwenden, sollten regelmäßig auf Anzeichen einer Lipoatrophie befragt und untersucht werden. Wenn sich eine solche Entwicklung zeigt, sollte die Behandlung mit Zidovudin nicht fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und

diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).
Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit hierfür ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome:
Nach akuter Überdosierung mit Zidovudin konnten keine anderen spezifischen Symptome oder Anzeichen als die, die unter Nebenwirkungen genannt sind, identifiziert werden.

Behandlung:
Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) beobachtet werden und die notwendige unterstützende Therapie erhalten.

Durch Hämodialyse und Peritonealdialyse wird Zidovudin nur geringfügig, der Glucuronid-Metabolit jedoch beschleunigt eliminiert.
Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen des jeweiligen nationalen Giftinformationszentrums richten, sofern vorhanden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosidanalogon
ATC-Code: J05AF01

Wirkungsweise:
Zidovudin ist eine antivirale Substanz mit hoher *In-vitro*-Aktivität gegen Retroviren einschließlich des humanen Immundefizienz-Virus (HIV).

Zidovudin wird sowohl in infizierten wie auch in nicht infizierten Zellen durch die zelluläre Thymidinkinase zum Monophosphat (MP) phosphoryliert. Es folgt eine weitere schrittweise Phosphorylierung zum Diphosphat (DP) und dann zum Triphosphat (TP), die durch die zelluläre Thymidylatkinase und nicht-spezifische Kinasen katalysiert wird. Zidovudin-TP wirkt als Hemmstoff und Substrat der viralen reversen Transkriptase. Die Synthese weiterer pro-viraler DNA wird durch Inkorporation von Zidovudin-MP in die DNA-Kette mit anschließendem Kettenabbruch geblockt. Die Kompetition des Zidovudin-TP ist für die reverse HIV-Transkriptase ca. 100-fach stärker als für die zelluläre DNA-Polymerase α.

Klinische Virologie:

Der Zusammenhang zwischen der *In-vitro*-Empfindlichkeit des HI-Virus gegenüber Zidovudin und dem klinischen Ansprechen auf die Therapie wird noch untersucht. *In-vitro*-Tests zur Empfindlichkeit sind nicht standardisiert. Daher können die Ergebnisse abhängig von der Methodik voneinander abweichen. Bei HIV-Isolaten von Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Zidovudin behandelt worden waren, zeigte sich eine verringerte *In-vitro*-Empfindlichkeit gegen Zidovudin. Die bisherigen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Häufigkeit und Ausmaß der Verringerung der *In-vitro*-Empfindlichkeit im frühen Stadium der HIV-Erkrankung beträchtlich geringer sind als bei fortgeschrittener Krankheit.

Durch die Verringerung der Empfindlichkeit mit dem Auftreten Zidovudin-resistenter Stämme wird der klinische Nutzen von Zidovudin in der Monotherapie begrenzt. Klinische Endpunktdaten zeigen, dass Zidovudin, vor allem in Kombination mit Lamivudin, aber auch in Kombination mit Didanosin oder Zalcitabin das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung und der Sterblichkeit signifikant reduziert. Die Gabe eines Proteasehemmers zu einer Kombination aus Zidovudin und Lamivudin zeigt im Vergleich zur Kombinationsbehandlung mit den beiden Substanzen allein einen zusätzlichen Nutzen durch die Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung und die Verlängerung der Überlebensdauer.

Die antivirale Wirksamkeit *in vitro* von Kombinationen aus antiretroviralen Substanzen wird weiterhin untersucht. Klinische und *In-vitro*-Studien mit Zidovudin in Kombination mit Lamivudin zeigen, dass Zidovudin-resistente Virusisolate auf Zidovudin wieder empfindlich reagieren, wenn sie simultan eine Resistenz gegenüber Lamivudin erwerben. Weiterhin hat sich in der Klinik gezeigt, dass Zidovudin in Kombination mit Lamivudin das Auftreten von Zidovudin-resistenten Isolaten bei Patienten ohne vorherige antiretrovirale Therapie verzögert.

Für Zidovudin und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Abacavir, Didanosin, Lamivudin und Interferon-alpha) wurden in vitro keine antagonistischen Effekte beobachtet.

Die Resistenz gegenüber Thymidinanaloga (zu denen Zidovudin gehört) ist gut charakterisiert und wird durch die schrittweise Akkumulation von bis zu 6 spezifischen Mutationen der reversen Transkriptase des HIV an den Codons 41, 67, 70, 210, 215 und 219 verursacht. Die Viren erwerben eine phänotypische Resistenz gegenüber Thymidinanaloga durch Kombination der Mutationen an Codon 41 und 215 oder durch Akkumulation von mindestens 4 der 6 genannten Mutationen. Diese Thymidinanaloga-Mutationen allein führen nicht zu einer starken Kreuzresistenz gegenüber den anderen Nukleosidanaloga, was die nachfolgende Anwendung anderer zugelassener Reverse-Transkriptase-Hemmer ermöglicht.

Zwei Wege führen zur Entstehung einer Multi-Drug-Resistenz und damit zu einer phänotypischen Resistenz gegenüber Zidovudin und allen anderen zugelassenen nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Der erste Fall ist durch Mutationen an den Codons 62, 75, 77, 116 und 151 der reversen Transkriptase des HIV charakterisiert, der zweite Fall beinhaltet eine T69S-Mutation sowie eine Insertion von 6 zusätzlichen Basenpaaren an derselben Position. Liegt eines von beiden Mutationsmustern, die zur Multi-Drug-Resistenz führen, vor, sind zukünftige therapeutische Optionen stark eingeschränkt.

In der Studie US ACTG076 hat sich gezeigt, dass Zidovudin die materno-fetale Transmissionsrate von HIV-1 wirkungsvoll senkt (23 %ige Infektionsrate unter Placebobehandlung gegenüber einer 8 %igen Infektionsrate unter Zidovudin-Behandlung), wenn es bei schwangeren HIV-positiven Frauen (ab der 14. bis 34. Schwangerschaftswoche 100 mg 5-mal täglich) und ihren Neugeborenen (2 mg/kg alle

6 Stunden) bis zu einem Alter von 6 Wochen angewendet wird. In der thailändischen CDC-Studie mit kürzerer Behandlungsdauer aus dem Jahre 1998 verringerte die alleinige orale Behandlung mit Zidovudin (300 mg zweimal täglich) ab der 36. Schwangerschaftswoche bis zur Entbindung ebenfalls die materno-fetale Transmissionsrate von HIV (Infektionsraten von 19 % unter Placebo gegenüber 9 % unter Zidovudin). Diese Daten zusammen mit Daten aus einer publizierten Studie, die einen Vergleich Zidovudin-haltiger Behandlungsschemata in der Prävention materno-fetaler HIV-Transmission beinhaltete, haben gezeigt, dass kurzzeitigere maternale Behandlungsschemata (von der 36. Schwangerschaftswoche an) weniger wirksam in der Reduktion einer perinatalen HIV-Transmission sind als längerdauernde (ab der 14. bis 34. Schwangerschaftswoche).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Resorption:
Zidovudin wird aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Gabe 60 bis 70 %. In einer Bioäquivalenzstudie bei 16 Patienten, die zweimal täglich Tabletten mit 300 mg Zidovudin erhielten, betrugen im Steady State (CV %) die Werte für C_{SSmax}, C_{SSmin} und AUC_{SS} 8,57 (54 %) µM (2,29 µg/ml), 0,08 (96 %) µM (0,02 µg/ml) bzw. 8,39 (40 %) h·µM (2,24 h · µg/ml).

Verteilung:
Nach intravenöser Gabe von Zidovudin wurde eine mittlere terminale Plasmahalbwertszeit von ca. 1,1 Stunden gemessen. Die mittlere totale Clearance betrug 27,1 ml/min/kg und das scheinbare Verteilungsvolumen 1,6 l/kg.

Der Quotient aus den durchschnittlichen Zidovudin-Konzentrationen in Zerebrospinalflüssigkeit und im Plasma betrug 2 bis 4 Stunden nach Verabreichung ungefähr 0,5 beim Erwachsenen. Zidovudin ist plazentagängig und tritt im Fruchtwasser und im fetalen Blut auf. Zidovudin konnte außerdem in der Samenflüssigkeit und in der Muttermilch nachgewiesen werden.

Die Plasmaproteinbindung ist mit 34 bis 38 % relativ gering, was auf ein geringes Potenzial an Plasmabindungsinteraktionen schließen lässt.

Biotransformation:
Zidovudin wird vorwiegend in der Leber durch Konjugation zu einem inaktiven glucuronidierten Metaboliten eliminiert. Der Hauptmetabolit von Zidovudin sowohl im Plasma als auch im Urin ist das 5'-Glucuronid. 50 bis 80 % der verabreichten Dosis werden als 5'-Glucuronid mit dem Urin ausgeschieden. 3'-Amino-3'-desoxythymidin (AMT) wurde als weiterer Metabolit von Zidovudin nach intravenöser Verabreichung identifiziert.

Elimination:
Da die renale Clearance von Zidovudin deutlich die Kreatinin-Clearance übersteigt, ist eine signifikante tubuläre Sekretion anzunehmen.

Kinder

Resorption:
Bei Kindern über 5 bis 6 Monaten gleicht das pharmakokinetische Profil von Zidovudin dem von Erwachsenen. Zidovudin wird aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert. Bei allen untersuchten Dosierungen lag die Bioverfügbarkeit zwischen 60 und 74 % mit einem Durchschnittswert von 65 %. Nach Anwendung von Zidovudin in Form einer

Lösung zum Einnehmen in Dosen von 120 bzw. 180 mg/m^2 Körperoberfläche wurden maximale Plasma-Konzentrationen von 4,45 µmol/l (1,19 µg/ml) bzw. 7,7 µmol/l (2,06 µg/ml) ermittelt. Mit einer Tagesdosis von 4-mal 180 mg/m^2 Körperoberfläche erreichte man bei Kindern eine vergleichbare systemische Verfügbarkeit wie bei Erwachsenen mit 200 mg 6-mal täglich (AUC_{24h} bei Kindern 40,0 h · µmol/l bzw. 10,7 h · µg/ml, bei Erwachsenen 40,7 h · µmol/l bzw. 10,9 h · µg/ml).

Verteilung:
Nach intravenöser Gabe betrug die mittlere terminale Plasmahalbwertszeit ca. 1,5 Stunden und die totale Clearance 30,9 ml/min/kg.

Bei Kindern lag der Quotient aus den durchschnittlichen Zidovudin-Konzentrationen in Zerebrospinalflüssigkeit und Plasma zwischen 0,52 und 0,85, wenn die Spiegelbestimmungen 0,5 bis 4 Stunden nach vorangegangener oraler Anwendung vorgenommen wurden. Innerhalb von 1 bis 5 Stunden nach einer 1-stündigen Infusion wurde der Quotient mit 0,87 bestimmt. Während einer kontinuierlichen Infusion betrug der Quotient 0,24 im Steady State.

Biotransformation:
Der Hauptmetabolit ist das 5'-Glucuronid. Nach intravenöser Verabreichung wurden 29 % der verabreichten Dosis unverändert und 45 % als Glucuronid über den Urin ausgeschieden.

Elimination:
Da die renale Clearance von Zidovudin deutlich die Kreatinin-Clearance übersteigt, ist eine signifikante tubuläre Sekretion anzunehmen.

Die Daten zur Pharmakokinetik bei Neugeborenen und Säuglingen zeigen, dass bei Säuglingen bis zum Alter von 14 Tagen die Glucuronidierung von Zidovudin verringert ist, mit der Folge einer erhöhten Bioverfügbarkeit, einer Verringerung der Clearance und einer längeren Halbwertszeit. Danach scheint die Pharmakokinetik der von Erwachsenen zu gleichen.

Schwangerschaft:
Die Pharmakokinetik von Zidovudin wurde in einer klinischen Studie bei 8 Frauen während der letzten 3 Monate der Schwangerschaft untersucht. Eine Akkumulation wurde mit fortschreitender Schwangerschaft nicht festgestellt. Die Pharmakokinetik von Zidovudin war ähnlich der bei nicht schwangeren Frauen. Entsprechend der passiven Transmission des Arzneistoffs durch die Plazenta entsprachen die Zidovudin-Konzentrationen im Plasma von Neugeborenen nach der Geburt im Wesentlichen denen im mütterlichen Plasma nach der Entbindung.

Ältere Patienten:
Es liegen keine spezifischen Daten zur Pharmakokinetik bei älteren Patienten vor.

Nierenfunktionsstörung:
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt die Zidovudin-Clearance nach oraler Einnahme von Zidovudin im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion nur ca. 50 %. Hämodialyse und Peritonealdialyse beeinflussen die Elimination von Zidovudin nur in geringem Maße; die Ausscheidung des inaktiven Glucuronids wird jedoch beschleunigt (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung:
Zur Pharmakokinetik von Zidovudin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität:
Im Ames-Test zeigte Zidovudin keine mutagenen Eigenschaften. Im Maus-Lymphom-Test wirkte Zidovudin dagegen schwach positiv und war ebenfalls positiv in einem *In-vitro*-Zelltransformationstest. In menschlichen Lymphozytenkulturen *in vitro* rief Zidovudin klastogene Wirkungen (Chromosomenveränderungen) hervor, ebenso *in vivo* im Mikronukleustest an Ratten und Mäusen nach wiederholter oraler Verabreichung. In einem zytogenetischen Test an Ratten *in vivo* wurden keine Chromosomenschäden beobachtet. In einer Untersuchung von Lymphozyten aus peripherem Blut von 11 AIDS-Patienten zeigten sich mehr Chromosomenbrüche bei den mit Zidovudin behandelten im Vergleich zu den unbehandelten Patienten. Eine Pilotstudie hat gezeigt, dass Zidovudin in die nukleäre Leukozyten-DNA von Erwachsenen einschließlich Schwangeren inkorporiert wird, die Zidovudin zur Behandlung der HIV-1-Infektion oder zur Vorbeugung einer Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind einnahmen. Zidovudin wurde ebenso in die DNA von Leukozyten aus Nabelschnurblut von Säuglingen von mit Zidovudin behandelten Müttern inkorporiert. In einer Studie zur transplazentaren Genotoxizität bei Affen wurde Zidovudin allein mit der Kombination aus Zidovudin und Lamivudin in Dosen, die der Dosierung beim Menschen entsprechen, verglichen. Diese Studie zeigte, dass Feten, die *in utero* der Kombination ausgesetzt waren, eine höhere Rate an nukleosidanaloger DNA, inkorporiert in verschiedenen fetalen Organen, aufwiesen und verkürzte Telomere häufiger als bei allein Zidovudin ausgesetzten Feten auftraten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Kanzerogenität:
In Studien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung bei Mäusen und Ratten wurden spät auftretende vaginale Epitheltumore beobachtet. In einer später durchgeführten Studie zur intravaginalen Karzinogenität wurde die Hypothese bestätigt, dass die Vaginaltumore das Ergebnis der lang andauernden lokalen Einwirkung des hoch konzentrierten, unmetabolisierten Zidovudins im Urin auf das vaginale Epithel der Nager sind. Unabhängig vom Geschlecht oder der Spezies wurden keine weiteren substanzbedingten Tumore beobachtet.

Zusätzlich wurden zwei transplazentale Karzinogenitätsstudien bei Mäusen durchgeführt. In einer Studie, die vom National Cancer Institute der USA durchgeführt wurde, wurde Zidovudin in maximal tolerierten Dosen an trächtige Mäuse vom 12. bis 18. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Ein Jahr nach der Geburt wurde ein Anstieg der Tumorrate in der Lunge, der Leber und im weiblichen Genitaltrakt der Nachkommenschaft, die der höchsten Dosierung (420 mg/kg Körpergewicht) ausgesetzt war, festgestellt.

In einer zweiten Studie wurde Zidovudin 24 Monate lang in Dosen bis zu 40 mg/kg an Mäuse verabreicht, wobei die Verabreichung am 10. Schwangerschaftstag begann. Die durch die Behandlung bedingten Befunde waren auf spät auftretende vaginale Epitheltumore begrenzt. Diese wurden in einer ähnlichen Rate und zu einem ähnlichen Zeitpunkt beobachtet wie in der oralen Standardstudie zur Karzinogenität. Die zweite Studie lieferte daher keinen Beweis, dass Zidovudin als ein transplazentales Karzinogen wirkt.

Daraus wird geschlossen, dass die transplazentalen Karzinogenitätsdaten aus der ersten Studie ein hypothetisches Risiko darstellen, während die Reduzierung des Risikos der materno-fetalen Transfektion von HIV auf das nicht infizierte Kind durch die Anwendung von Zidovudin während der Schwangerschaft gut dokumentiert ist.

Reproduktionstoxizität:

In Studien mit trächtigen Ratten und Kaninchen, denen während der Hauptphase der Organogenese Zidovudin oral in Dosierungen bis zu 450 bzw. 500 mg/kg/Tag verabreicht wurden, wurden keine teratogenen Wirkungen nachgewiesen. Jedoch zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg an fetaler Resorption bei Ratten, denen 150 bis 450 mg/kg/Tag, und bei Kaninchen, denen 500 mg/kg/Tag verabreicht wurden.

In einer weiteren Studie mit Ratten wurden nach einer Dosierung von 3.000 mg/kg/Tag, die sehr nahe an der medianen letalen Dosis (3.683 mg/kg) nach oraler Verabreichung liegt, eine ausgeprägte maternale Toxizität und ein Ansteigen fetaler Missbildungen gefunden. In Dosierungen bis zu 600 mg/kg/Tag wurden in dieser Studie keine Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Natriumdodecylsulfat

Drucktinte
bestehend aus:
Schellack
Ethanol
2-Propanol (Ph.Eur.)
Butan-1-ol
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Eisen (II,III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen – In der Originalverpackung aufbewahren.
HDPE-Behältnis – In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zidovudin Aurobindo 250 mg Hartkapseln sind in PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 40 (4 x 10) Hartkapseln und in HDPE-Flaschen mit 100 Hartkapseln erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMER

69196.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.09.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.03.2018

10. STAND DER INFORMATION

02.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig