

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RETROVIR 250 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 250 mg tsidovudiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Läpinäkymätön sininen/valkoinen kapseli, jossa painatus: GSJV2.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

Aikuisten ja lasten HIV-infektioiden hoito yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Retrovir-profylaksia on tarkoitettu HIV-positiivisille odottaville naisille (joiden raskaus on kestänyt vähintään 14 viikkoa) estämään HIV-infektion tarttuminen sikiöön ja antamaan suojan vastasyntyneille.

### 4.2. Annostus ja antotapa

Hoidon saa määrätä HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

*Aikuiset ja vähintään 30 kg painavat lapset:* Tavallinen suositeltu annos yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa on 250 mg kahdesti vuorokaudessa.

*Lapset:*

28-30 kg painavat lapset voivat ottaa yhden 250 mg:n tabletin aamulla ja yhden 250 mg:n tabletin illalla. Retrovir 250 mg:n kapselit eivät sovellu käytettäväksi alle 28 kg:a painaville lapsille.

*Potilaat, joille tsidovudiini aiheuttaa hematologisia haittavaikutuksia:* Tsidovudiinin korvaamista toisella lääkkeellä tulee harkita potilaille, joiden hemoglobiini- tai neutrofiilitaso laskee kliinisesti merkittävä tasolle. Anemian tai neutropenian muut mahdolliset syyt on suljettava pois. Retrovir-annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos vaihtoehtoista lääkitystä ei ole (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

*Vanhukset:* tsidovudiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla joten tutkimustietoa ei ole käytettävissä. Vanhuspotilaita on syytä seurata huolella ennen hoitoa ja sen aikana, koska heillä saattaa esiintyä ikään liittyviä muutoksia kuten muutoksia munuaistoiminnassa ja verenkuivassa.

*Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.*

250 mg:n kapselit eivät sovellu käytettäväksi potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

*Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt.* Maksakirroosipotilaiden hoidosta saadut kokemukset viittaavat siihen, että tsidovudiini saattaa kumuloidua maksan toimintahäiriöiden yhteydessä, koska glukuronoituminen on tällöin vähäisempää. Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeellista, mutta koska tsidovudiinialtistukset vaihtelevat suuresti potilailla, joilla on kohtalainen tai vakava maksasairaus, tarkkoja suosituksia ei voida antaa. Jos plasman tsidovudiinipitoisuuksia ei voida

määrittää, hoitavan lääkärin on kiinnitettävä erityistä huomiota intoleranssin oireisiin, kuten hematologisten hättävien vaikutusten kehittymiseen (anemia, leukopenia, neutropenia) ja tarvittaessa pienennettävä annosta ja/tai pidennettävä annosväliä (ks. kohta 4.4).

#### 4.3. Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys tsidovudiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Retroviria ei tule antaa potilaille, joilla on epänormaalin alhainen neutrofiilien lukumäärä (vähemmän kuin  $0,75 \times 10^9/l$ ) tai epänormaalin matala hemoglobiinitaso (vähemmän kuin 75 g/l).

Retroviria ei saa antaa vastasyntyneille, joilla on muuta kuin valohoitoa vaativa hyperbilirubinemia, tai joiden transaminaasiarvot ovat yli viisinkertaiset normaaliin yläraja-arvoon verrattuna.

#### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Retrovir ei paranna HIV-infektiota tai AIDS:ia. Potilaat, jotka saavat Retroviria tai muita antiretroviraalisia lääkkeitä, voivat edelleen saada opportunisti-infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita.

Rifampisiin ja stavudiinin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

*Hematologiset hättävien vaikutukset:* Anemiaa (tavallisesti 6 viikon tsidovudiinihoidon jälkeen, mutta toisinaan aikaisemmin), neutropeniaa (tavallisesti 4 viikon hoidon jälkeen, mutta joskus aikaisemminkin) ja leukopeniaa (tavallisesti neutropeniaa seuraten) voidaan odottaa esiintyvän Retroviria saavilla potilailla; näitä esiintyi useammin käytettäessä suuria annoksia (1200 - 1500 mg/vrk) ja potilailla, joiden luuydinreservi ennen hoidon aloittamista oli huono, erityisesti potilailla, joiden HIV-tauti oli edennyt pitkälle (ks. kohta 4.8).

Potilaan verenkuvaa on seurattava tarkasti. Verikokeiden ottamista potilailta, joilla on pitkälle edennyt HIV-tauti, suositellaan vähintään joka toinen viikko ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen vähintään kuukausittain. Riippuen potilaan yleisilasta, verikokeita voidaan ottaa harvemmin, esim. kuukauden - kolmen kuukauden välein.

Jos hemoglobiini laskee välille 75–90 g/l tai neutrofiilien lukumäärä välille  $0,75 \times 10^9/l$ – $1,0 \times 10^9/l$ , vuorokausiannosta voidaan pienentää, kunnes havaitaan merkkejä luuytimen toipumisesta.

Vaihtoehtoisesti luuytimen tilaa voidaan yrittää parantaa keskeyttämällä Retrovir-hoito joksikin aikaa (2–4 viikoksi). Yleensä merkkejä luuytimen toipumisesta havaitaan kahden viikon kuluessa, jonka jälkeen Retrovir-hoitoa voidaan jatkaa käyttäen alemmaa annosta. Potilailla, joilla on huomattava anemia, annoksen muuttaminen ei välttämättä poista verensiirtojen tarvetta (ks. kohta 4.3).

*Maitohappoasidoosi:* yleensä hepatomegaliaan ja rasvamaksaan liittyvää maitohappoasidoosia on raportoitu tsidovudiinin käytön yhteydessä. Varhaisia oireita (symptomaattinen hyperlaktatemia) ovat lievät ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu), epämääräinen huonovointisuus, ruokahaluttomuus, painon lasku, hengitysoireet (nopea ja/tai syvä hengitys) tai neurologiset oireet (mukaan lukien motorinen heikkous).

Maitohappoasidoosiin liittyy korkea kuolleisuus ja siihen saattaa liittyä pankreatiitti, maksan vajaatoiminta tai munuaisten vajaatoiminta.

Maitohappoasidoosi ilmaantuu yleensä muutaman tai usean kuukauden hoidon jälkeen.

Tsidovudiinihoito on lopetettava symptomaattisen hyperlaktatemian ja metabolisen asidoosin/maitohappoasidoosin, progredioivan hepatomegalian ilmaantuessa tai

aminotransferaasiarvojen kohotessa nopeasti.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tsidovudiinia potilaille (etenkin ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita tunnettuja maksasairauden ja rasvamaksan riskitekijöitä (mukaan lukien tietyt lääkewalmisteet ja alkoholi). Potilaat, joilla on samanaikaisesti C-hepatiitti ja joita hoidetaan alfainterferonilla ja ribaviriinilla saattavat kuulua erityisriskiryhmään.

Potilaita, joilla riski on suurentunut, on seurattava tarkoin.

*Mitokondrioiden toimintahäiriöt in utero -altistuksen jälkeen:* Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosiinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä, nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

*Lipoatrofia:* Tsidovudiinihoitoon on liittynyt ihonalaisen rasvan menetystä, joka on yhdistetty mitokondriaaliseen toksisuuteen. Lipoatrofian ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat yhteydessä kumulatiiviseen altistukseen. Tämä rasvakato, joka on ilmeisintä kasvoissa, raajoissa ja pakaroissa, ei välttämättä palaudu, kun tsidovudiinihoito vaihdetaan toiseen hoitoon. Tsidovudiinihoidon ja tsidovudiinia sisältävien valmisteiden (Combivir ja Trizivir) käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi. Jos epäillään lipoatrofiaa, hoito on vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon.

*Paino ja metaboliset parametrit:* Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

*Maksasairaudet:* Tsidovudiinin puhdistuma potilailla, joilla on lievä maksan toiminnanvajausta eikä kirroosia (Child–Pugh-asteikot 5–6), on samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Sen vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksasairaus (Child–Pugh-asteikot 7–15) ei voida antaa tarkkoja annossuostuksia, koska tsidovudiinialtistukset vaihtelevat suuresti. Sen vuoksi tsidovudiinin käyttöä tällä potilasryhmällä ei suositella.

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vaikeita ja potentiaalisesti henkeä uhkaavia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoitoa aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksataudin pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava (ks. kohta 4.2).

*Immuunireaktivaatio-oireyhtymä:* Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden

pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoidon aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii*:n aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immunitetin elpymisen yhteydessä. Niiden raportoitu alkamis aika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Potilaita tulee varoittaa reseptittä myytävien lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä Retrovirin kanssa (ks. kohta 4.5).

*Käyttö vanhuksilla ja potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toiminnanvajausta*: ks. kohta 4.2.

*Osteonekroosi*: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin useiden tekijöiden arvellaan liittyvän osteonekroosin etiologiaan (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuuniossuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvota ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

*Potilaat, joilla on myös hepatiitti C -infektio*: Ribaviriinin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei suositella koska anemian riski kasvaisi (ks. kohta 4.5).

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tsidovudiinin ja rifampisiinin yhteiskäytöstä saadut rajalliset tiedot viittaavat siihen, että tsidovudiinin AUC pienenee yhteiskäytössä  $48 \% \pm 34 \%$ . Tämä saattaa johtaa tsidovudiinin tehon osittaiseen tai totaaliseen menettämiseen. Rifampisiinin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiini on yhdistelmänä stavudiinin kanssa antagonistinen *in vitro*. Stavudiinin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Probenesidi suurentaa tsidovudiinin AUC:tä 106 % (vaihteluväli 100–170 %). Potilaita, jotka saavat näitä lääkkeitä samanaikaisesti, on tarkkailtava huolella hematologisten haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Kun tsidovudiinia annettiin yhtäaikaaisesti lamivudiinin kanssa, havaittiin että tsidovudiinin  $C_{max}$  nousi jonkin verran (28 %); kokonaisaltistus (AUC) ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Tsidovudiinilla ei ole vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Fenytoiinipitoisuuksia on syytä seurata tarkoin potilailla, jotka saavat molempia lääkkeitä samanaikaisesti, koska joillakin Retroviria saaneilla potilailla fenytoiinin pitoisuudet veressä olivat matalat ja yhdellä potilaalla korkea.

Atovakoni: tsidovudiini ei näytä vaikuttavan atovakonin farmakokinetiikkaan. Farmakokineettiset tiedot ovat kuitenkin osoittaneet, että atovakoni näyttäisi hidastavan tsidovudiinin metaboloitumista glukuronidimetaboliitiksi (tsidovudiinin vakaan tilan AUC kasvoi 33 % ja glukuronidin korkein pitoisuus plasmassa laski 19 %). Kun tsidovudiiniannokset ovat 500 tai 600 mg/vrk, vaikuttaisi epätodennäköiseltä, että akuutin PCP:n hoitoon käytetty kolmen viikon samanaikainen atovakonihoidokuuri aiheuttaisi haittavaikutusten lisääntymistä korkeampien plasman tsidovudiinipitoisuuksien vuoksi. Potilaita, jotka saavat atovakonihoidoa pidempiä aikoja, on seurattava erityisen huolellisesti.

Sekä valproaattihapon, flukonatsolin että metadonin samanaikaisen käytön tsidovudiinin kanssa on osoitettu suurentavan tsidovudiinin AUC:tä ja vastaavasti hidastavan puhdistumaa. Koska asiasta on vasta vähän tietoa, sen kliininen merkitys on epäselvä, mutta jos tsidovudiinia annetaan samanaikaisesti

joko valproaattihapon, flukonatsolin tai metadonin kanssa, potilaita on seurattava tarkoin tsidovudiinin mahdollisen toksisuuden havaitsemiseksi.

Ribaviriiniin on raportoitu pahentaneen anemiaa, kun tsidovudiini on osana HIV:n hoitoyhdistelmää. Tarkka mekanismi on kuitenkin vielä selvittämättä. Ribaviriiniin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei suositella lisääntyneen anemiariskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Jos tsidovudiini on jo osa ART-hoitoyhdistelmää, sen korvaamista jollakin toisella valmisteella on syytä harkita. Tämä on erityisen tärkeää niiden potilaiden osalta, joilla tsidovudiinin tiedetään aiheuttaneen anemiaa.

Tsidovudiinin haittavaikutusten riskiä voi lisätä myös samanaikainen käyttö (erityisesti akuuttihoito) potentiaalisesti nefrotoksisten tai luuydintä estävien lääkeaineiden, kuten systeemisen pentamidiinin, dapsonin, pyrimetamiinin, sulfatrimetopriimin, amfoterisiinin, flusytosiinin, gansikloviirin, interferonin, vinkristiinin, vinblastiinin ja doksorubisiinin kanssa. Jos jotain näistä lääkkeistä on käytettävä samanaikaisesti tsidovudiinin kanssa, munuaisten toimintaa ja hematologisia parametreja on seurattava erityisen huolella, ja tarvittaessa yhden tai useamman lääkkeen annosta on pienennettävä.

Kliinisistä tutkimuksista saatu rajoitettu tieto ei osoita, että sulfatrimetopriimin, hengitettävän pentamidiinin, pyrimetamiinin tai asikloviirin yhteiskäyttö lisää merkittävästi tsidovudiinin haittavaikutusten riskiä profylaksia-annoksia käytettäessä.

Klaritromysiinitabletit huonontavat tsidovudiinin imeytymistä. Tämä voidaan välttää annostelemalla tsidovudiini ja klaritromysiini vähintään kahden tunnin välein.

#### 4.6. Raskaus ja imetys

##### *Raskaus:*

Yleisohje on, että kun päätetään antiretroviraalisten lääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskaana olevilla naisilla ja sen kautta äidistä lapseen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämisestä on otettava huomioon sekä eläinkokeista (ks. kohta 5.3) saadut tiedot että raskaana olevista naisista oleva kliininen kokemus. Tsidovudiinin käytön raskaana olevilla sekä sen jälkeen vastasyntyneillä on osoitettu vähentävän äidistä lapseen tapahtuvaa HIV:n tarttumista.

Raskaana olevista naisista kerätty suuri määrä tietoa (yli 3 000 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta ja yli 3 000 toisella ja kolmannella kolmanneksella altistunutta) ei osoita epämuodostumia aiheuttavaa toksisuutta. Retroviria voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. Epämuodostumariski ihmisillä on mainitun suuren tietomäärän perusteella epätodennäköinen.

Eläinkokeissa tsidovudiini on liitetty lisääntymistoksisiin löytöihin (ks. kohta 5.3). **Retrovirin aktiiviatteet saattavat estää solun DNA-replikaatiota ja tsidovudiinin on osoitettu olevan istukan läpäisevä karsinogeeni yhdessä eläintutkimuksessa.** Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Tsidovudiinin on osoitettu ihmisillä läpäisevän istukan,

Mitokondrioiden toimintahäiriö: Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

##### *Hedelmällisyys:*

Tsidovudiini ei heikentänyt uros- tai naarasrottien hedelmällisyyttä suun kautta annetuilla annoksilla 450 mg/kg/vrk asti. Ei ole tietoa siitä, vaikuttaako tsidovudiini naisen hedelmällisyyteen. Miehillä Retrovirillä ei ole osoitettu olevan vaikutusta siittiöiden määrään, morfologiaan tai liikkuvuuteen.

##### *Imetys:*

HIV-infektiota sairastaville naisille annetun 200 mg tsidovudiinikerta-annoksen jälkeen tsidovudiinin keskimääräinen pitoisuus oli samankaltainen ihmisen rintamaidossa ja seerumissa. Suositellaan, että HIV-infektioituneet naiset eivät missään olosuhteissa imetä lapsiaan välttääkseen HIV:n siirtymisen lapseen.

#### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Retrovirin vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Lääkkeen farmakologian perusteella ei voida päätellä, että sillä olisi kielteistä vaikutusta. Potilaan kliininen tila sekä Retrovirin mahdolliset haittavaikutukset on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

#### 4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiili aikuisilla ja lapsilla vaikuttaa samanlaiselta. Vakavimmat haittavaikutukset ovat anemia (joka saattaa vaatia verensiirtoa), neutropenia ja leukopenia. Näitä esiintyy useammin käytettäessä korkeita annoksia (1 200–1 500 mg/vrk) ja potilailla, joilla HIV-sairaus on edennyt pitkälle (erityisesti potilailla, joiden luuydinreservi on huono ennen hoidon aloittamista) ja joiden CD4 -solujen lukumäärä on alle  $100/\text{mm}^3$  ( $0,1 \times 10^9/\text{l}$ ). Annostuksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Neutropenian esiintyvyys oli lisääntynyt myös potilailla, joiden neutrofiilien määrä, hemoglobiinitasot ja seerumin B12-vitamiinitasot olivat matalat Retrovir-hoidon alkaessa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Retroviria saaneilla potilailla.

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän tsidovudiinihoitoon, luetellaan alla kohde-elimittäin ja yleisyyden mukaan. Yleisyys luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

Veri ja imukudos

*yleisiä:* anemia, neutropenia ja leukopenia

*melko harvinaisia:* pansytopenia ja siihen liittyvä luuytimen hypoplasia, trombosytopenia

*harvinaisia:* puhdas punasoluanemia

*hyvin harvinaisia:* aplastinen anemia

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

*harvinaisia:* maitohappoasidoosi ilman hypokseemiaa, ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

*harvinaisia:* ahdistuneisuus ja depressio

Hermosto

*hyvin yleisiä:* päänsärky

*yleisiä:* huimaus

*harvinaisia:* kouristukset, henkisen valppauden heikentyminen, unettomuus, parestesiat, uneliaisuus

Sydän

*harvinaisia:* kardiomyopatia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

*melko harvinaisia:* hengenahdistus

*harvinaisia:* yskä

Ruoansulatuselimistö

*Hyvin yleisiä:* pahoinvointi

*yleisiä:* oksentelu, ripuli ja mahakivut

*melko harvinaisia:* ilmavaivat

*harvinaisia:* pankreatiitti, suun limakalvon pigmentaatio, makuhäiriöt ja happovaivat.

Maksa ja sappi

*yleisiä:* kohonneet veren maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvot

*harvinaisia*: maksan toimintahäiriöt kuten vaikea hepatomegalia ja siihen liittyvä rasvamaksa

Iho ja ihonalainen kudus

*melko harvinaisia*: ihottuma ja kutina

*harvinaisia*: urtikaria, kynsien ja ihon pigmentoituminen ja hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

*yleisiä*: myalgia

*melko harvinaisia*: myopatia

Munuaiset ja virtsatiet

*harvinaisia*: tihentynyt virtsaamistarve

Sukupuolielimet ja rinnat

*harvinaisia*: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*yleisiä*: huonovointisuus

*melko harvinaisia*: voimattomuus, kuume ja yleistynyt kipu

*harvinaisia*: rintakipu ja influenssamainen syndrooma, vilunväristykset

Plasebo-kontrolloidusta ja avoimista tutkimuksista saatu tieto osoittaa, että pahoinvoinnin ja muiden yleisesti raportoitujen haittavaikutusten esiintyminen vähenee johdonmukaisesti ensimmäisten Retrovir-hoitoviikkojen aikana.

*Haittavaikutukset käytettäessä Retroviria äidistä sikiöön tapahtuvan tarttumisen estämiseen* :

Plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa kliiniset haittavaikutukset ja poikkeavuudet

laboratoriotutkimuksissa olivat yleisesti ottaen samanlaisia Retroviria ja plaseboa saavilla naisilla.

Tsidovudiinia saaneella ryhmällä oli kuitenkin hieman enemmän lievää tai kohtalaista anemiaa ennen synnytystä.

Samassa tutkimuksessa Retrovirille altistuneiden vastasyntyneiden hemoglobiini oli hieman alempi kuin plaseboryhmän vastasyntyneillä, verensiirtoja ei kuitenkaan tarvittu. Anemia korjaantui 6 viikossa

Retrovir-hoidon lopettamisesta. Muut kliiniset haittavaikutukset ja poikkeavuudet

laboratoriotutkimuksissa olivat samankaltaisia Retrovir- ja plaseboryhmissä.

Ei tiedetä, onko *in utero* ja vastasyntyneenä saadulla Retrovirilla pitkäaikaisvaikutuksia.

Yleensä vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan liittyvää maitohappoasidoosia, joskus kuolemaan johtavaa, on raportoitu tsidovudiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiinihoitoon on liittynyt ihonalaisen rasvan menetystä, joka on ilmeisintä kasvoissa, raajoissa ja pakaroissa. Retrovir-valmisteen käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi ja heiltä on säännöllisesti tiedusteltava lipoatrofiaan liittyvistä merkeistä. Kun näitä merkkejä todetaan, Retrovir-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista oireettoman tai piilevän opportunisti-infektion.

Autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu; niiden raportoitu alkamis aika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoido (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9. Yliannostus

*Oireet:* Akuutin tsidovudiinin yliannostuksen ei ole havaittu aiheuttavan muita tyypillisiä oireita, paitsi haittavaikutuksissa mainittuja kuten väsymystä, päänsärkyä, oksentelua ja joskus hematologisia muutoksia. Potilaalla, joka oli ottanut tuntemattoman annoksen tsidovudiinia, seerumin tsidovudiinipitoisuus vastasi yli 17 g:n yliannosta. Silti hänellä ei havaittu lyhytaikaisia kliinisiä, biokemiallisia tai hematologisia seurauksia.

*Hoito:* Yliannostapauksissa potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten toksisten vaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8) ja hänelle on annettava tilanteen vaatimaa elintoimintoja tukevaa hoitoa. Hemodialyysillä ja peritoneaalidialyysillä on vain vähäinen vaikutus tsidovudiinin eliminoitumiseen, mutta ne lisäävät sen glukuronimetaboliitin eliminaatiota.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nukleosidianalogi - ATC-koodi: J05 AF01

#### *Vaikutustapa*

Tsidovudiini on antiviraali, joka on *in vitro* osoittautunut tehokkaaksi retroviruksia, mm. ihmisen immuunikatovirusta (HIV) vastaan.

Solun tymidiinikinaasi fosforyloi tsidovudiinin monofosfaatikseen (MP) sekä HI-virusta sisältävissä että terveissä soluissa. Tsidovudiini-MP:n fosforylaation edelleen difosfaatiksi (DP) katalysoi solun tymidylaattikinaasi ja difosfaatin trifosfaatiksi (TP) epäspesifiset kinaasit. Tsidovudiini-TP toimii viruksen käänteiskopioijaentsyymien substraattina ja estäjänä. Tsidovudiini-MP:n liittyminen viruksen DNA-ketjuun päättää ketjun ja estää enempien molekyylien liittämisen siihen. Tsidovudiini-TP estää HI-viruksen käänteiskopioijaentsyymiä noin 100 kertaa tehokkaammin kuin solun DNA-alfapolymeraasia.

#### *Kliininen virologia*

HI-virusten *in vitro* -tsidovudiiniherkkyyden ja kliinisen hoitovasteen välistä suhdetta tutkitaan edelleen. *In vitro* -herkkyydsmäärityksiä ei ole standardoitu ja tästä syystä tulokset voivat vaihdella käytetystä menetelmästä riippuen.

Potilailta, jotka ovat saaneet pitkään Retroviria, on eristetty HIV-kantoja, joiden *in vitro* -herkkyyden tsidovudiinille on heikentynyt. Olemassa oleva tieto viittaa siihen, että varhaisemmassa HIV-taudin vaiheessa on huomattavasti vähemmän ja harvemmin *in vitro* -herkkyyden alenemisiä kuin pitemmälle kehittyneessä taudissa.

Virusten alentunut herkkyys ja tsidovudiinille resistenttien kantojen syntyminen rajoittavat tsidovudiini-monoterapian kliinistä käyttökelpoisuutta. Kliinisten lääketutkimusten tulokset osoittavat, että tsidovudiini, erityisesti yhdistettynä lamivudiiniin ja myös didanosiniin tai tsalsitabiiniin, pienentää taudin etenemisen ja kuolleisuuden riskiä merkittävästi. Proteaasi-inhibiittorin käyttäminen yhdessä

tsidovudiinin ja lamivudiinin yhdistelmän kanssa on osoitettu edelleen hidastavan taudin etenemistä ja parantavan elossapysymistä verrattuna kahden lääkkeen yhdistelmään.

Eri antiretroviraalilyhdistelmien antiviraalista tehoa *in vitro* tutkitaan edelleen. Kliiniset ja *in vitro* tutkimukset tsidovudiinin käytöstä yhdessä lamivudiinin kanssa osoittavat, että tsidovudiinille resistentit virukset voivat muuttua herkiksi tsidovudiinille samalla, kun ne kehittävät resistenssin lamivudiinille. Lisäksi on kliinistä näyttöä siitä, että tsidovudiini yhdistettynä lamivudiiniin viivästyttää tsidovudiiniresistenssin kehittymistä potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä.

Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* tsidovudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosini, lamivudiini ja interferoni alfa).

Resistenssi tymidiinianalogeille (joihin tsidovudiini kuuluu) on kuvattu hyvin. Se kehittyy jopa kuuden eri mutaation asteittaisella kumuloitumisella HIV:n käänteisokopioijaentsyymissä kodoneissa 41, 67, 70, 210, 215 ja 219. Virukset tulevat fenotyypiltään resistentiksi tymidiinianalogeille joko kodoneissa 41 ja 215 olevien mutaatioiden yhdistelmällä tai siten, että niissä on vähintään neljä kuudesta mutaatiosta. Nämä tymidiinianalogimutaatiot eivät yksinään aiheuta voimakasta ristiresistenssiä muita nukleosideja vastaan, joten muiden hyväksytyjen käänteisokopioijaentsyymienestäjien käyttö on jatkossa mahdollista.

On olemassa kaksi mallia, joiden kautta syntyy monille lääkkeille resistentti mutaatio ja jotka saavat aikaan fenotyypiresistenssin tsidovudiinille ja muille hyväksytyille käänteisokopioijaentsyymienestäjille. Toisessa näistä tapahtuu mutaatioita HIV:n käänteisokopioijaentsyymissä kodoneissa 62, 75, 77, 116 ja 151. Toisessa tapahtuu T69S-mutaatio sekä kuuden emäsparin lisäys samassa paikassa. Kumpikin näistä multinukleosidianalogiresistenssimutaatioista rajoittaa tulevia hoitomahdollisuuksia voimakkaasti.

USA:ssa tehdyssä ACTG076-tutkimuksessa Retrovirin osoitettiin vähentävän äidistä sikiöön tapahtuvaa HIV-1:n tarttumista (23 %:lla plaseboa saaneista virus siirtyi sikiöön, mutta vain 8 %:lla tsidovudiinia saaneista), kun sitä annettiin HIV-positiivisille odottaville äideille (100 mg viidesti vuorokaudessa; 14. raskausviikosta lähtien) ja heidän vastasyntyneille lapsilleen kuuden viikon ikään (2 mg/kg joka 6. tunti). Vuonna 1998 Thaimaassa tehdyssä lyhyempi kestoisessa CDC-tutkimuksessa, pelkän oraalisen Retrovir-hoidon käyttö (300 mg kahdesti vuorokaudessa), raskauden 36. viikosta alkaen synnytykseen saakka, myös vähensi äidistä lapsen tapahtuvaa HIV:n tarttumista (infektio 19 %:lla plaseboryhmässä, 9 %:lla tsidovudiiniryhmässä). Tieto näistä tutkimuksista sekä tieto julkaistusta tutkimuksesta, jossa verrattiin eri tsidovudiiniannostuksia äidistä sikiöön tapahtuvan tarttumisen estämiseksi, on osoittanut, että lyhyet äidin saamat hoidot (raskauden 36. viikosta alkaen) ovat tehottomampia estämään HIV:n tarttumista kuin pitemmät äidin saamat hoidot (raskauden 14. - 34. viikosta alkaen).

## 5.2. Farmakokinetiikka

### Aikuiset:

#### *Imeytyminen*

Tsidovudiini imeytyy hyvin suolistosta ja kaikilla tutkituilla annostasoilla sen hyötyosuus oli 60-70 %. Bioekvivalenssitutkimuksissa vakaan tilan keskimääräinen C<sub>[ss]</sub>max arvo oli 8,57 (54 %) microM (2,29 µg/ml), C<sub>[ss]</sub>min 0,08 (96 %) microM (0,02 µg/ml ja AUC<sub>[ss]</sub> 8,39 (40 %) h\*microM (2,24 h\*µg/ml) 16 potilaalla, jotka saivat 300 mg:n tsidovudiinitabletin kahdesti vuorokaudessa.

#### *Jakautuminen*

Retrovirin iv-muodolla tehdyissä tutkimuksissa keskimääräiseksi terminaaliseksi puoliintumisajaksi plasmassa on määritetty 1,1 tuntia. Keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli 27,1 ml/min/kg ja näennäinen jakautumistilavuus 1,6 l/kg.

Aikuisilla keskimääräinen tsidovudiinin pitoisuuksien suhde selkäydinnesteessä/plasmassa 2–4 tuntia lääkkeen ottamisesta oli noin 0,5. Tutkimustulokset ovat osoittaneet, että tsidovudiini läpäisee istukan ja sitä on mitattu lapsivedestä ja sikiön verestä. Tsidovudiinia on mitattu myös siemennesteestä ja maidosta.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on verraten vähäistä (34–38 %), joten syrjäytymisestä johtuvia interaktioita ei ole odotettavissa.

#### *Biotransformaatio*

Tsidovudiini eliminoituu ensisijassa konjugoitumalla maksassa inaktiiviksi glukuronidimetaboliitiksi. Tsidovudiinin päämetaboliitti sekä plasmassa että virtsassa on 5'-glukuronidi, joka vastaa noin 50–80 % annetusta annoksesta ja erittyy munuaisten kautta. 3' amino- 3' -deoksitymidiini (AMT) on tsidovudiinin metaboliitti, jota on todettu iv-annosten jälkeen.

#### *Eliminaatio*

Koska tsidovudiinin munuaispuhdistuma on selvästi suurempaa kuin glomerulussuodosnopeus, erityis munuaistiehyistä on merkittävää.

### **Lapset:**

#### *Imeytyminen*

Yli 5–6 kuukauden ikäisillä lapsilla tsidovudiinin farmakokineettinen profiili on samanlainen kuin aikuisilla. Tsidovudiini imeytyy hyvin suolistosta ja kaikilla tutkituilla annostasoilla sen hyötyosuus oli 60–74 %, keskiarvon ollessa 65 %.  $C^{ss}$  max tasot olivat 4,45  $\mu$ M (1,19  $\mu$ g/ml) Retrovir-annoksella 120 mg (liuksena) /m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa ja 7,7  $\mu$ M (2,06  $\mu$ g/ml) annoksella 180 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa. Annos 180 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa neljä kertaa vuorokaudessa sai lapsilla aikaan samanlaisen systeemisen altistuksen (24 tunnin AUC 40,0 h  $\mu$ M tai 10,7 h  $\mu$ g/ml) kuin aikuisilla annos 200 mg kuudesti vuorokaudessa (40,7 h  $\mu$ M tai 10,9 h  $\mu$ g/ml).

#### *Jakautuminen*

Suonensisäisesti annosteltuna tsidovudiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli 1,5 tuntia ja kokonaispuhdistuma 30,9 ml/min/kg.

Lapsilla keskimääräinen tsidovudiinin pitoisuuksien suhde selkäydinnesteessä/plasmassa vaihteli välillä 0,52–0,85 mitattuna 0,5–4 tuntia oraalisen annostelun jälkeen ja 0,87 mitattuna 1–5 tunnin kuluttua tunnin kestäneen iv-infuusion jälkeen. Jatkuvan iv-infuusion aikana keskimääräinen steady-state lääkeainepitoisuuden suhde selkäydinnesteessä/plasmassa oli 0,24.

#### *Biotransformaatio*

Tärkein metaboliitti on 5' glukuronidi. Iv:nä annostellusta tsidovudiinista 29 % erittyi muuttumattomana virtsaan ja 45 % glukuronidina.

#### *Eliminaatio*

Tsidovudiinin munuaispuhdistuma ylittää selvästi glomerulussuodosnopeuden osoittaen, että erittyminen munuaiskeräsistä on huomattavaa.

Vastasyntyneillä ja vauvoilla saatavilla oleva farmakokineettinen tieto osoittaa, että alle 14 vrk ikäisillä lapsilla tsidovudiinin glukuronidaatio on vähäisempää ja sen seurauksena biologinen hyötyosuus on suurempi, puhdistuma hitaampi ja puoliintumisaika pitempi. Tätä vanhemmilla lapsilla farmakokinetiikka vaikuttaa olevan samanlainen kuin aikuisilla.

#### *Raskaus*

Tsidovudiinin farmakokinetiikkaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana on tutkittu tutkimuksessa, johon osallistui kahdeksan naista. Raskauden edistyessä ei ollut merkkejä lääkkeen kumuloitumisesta. Tsidovudiinin farmakokinetiikka oli samanlaista kuin aikuisilla, jotka eivät ole raskaana. Vastasyntyneillä plasman tsidovudiinipitoisuudet heti synnytyksen jälkeen olivat lähes samat kuin äideillä synnytyksen aikana, mikä viittaa lääkkeen passiivisen transmissioon istukan läpi.

#### *Vanhukset*

Tsidovudiinin farmakokinetiikasta vanhuksilla ei ole erillistä tietoa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tsidovudiinin näennäinen puhdistuma oraalisen

tsidovudiiniannostuksen jälkeen on noin 50 % hitaampaa kuin terveillä henkilöillä, joiden munuaisten toiminta on normaali. Hemo- ja peritoneaalialialyysillä ei ole merkittävää vaikutusta tsidovudiinin eliminoitumiseen, mutta ne lisäävät sen inaktiivin glukuronimetaboliitin eliminaatiota (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tsidovudiinin farmakokinetiikasta potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, on vain vähän tietoa (ks. kohta 4.2).

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### *Mutageenisuus*

Ames-testissä ei havaittu merkkejä mutageenisuudesta. Tsidovudiini oli heikosti mutageeninen hiiren lymfoomasolutesissä ja antoi positiivisen tuloksen *in vitro* solutransformaatiotestissä. Klastogeenisiä vaikutuksia (kromosomivaurioita) havaittiin ihmisen lymfosyyteissä *in vitro* ja peroraalisessa 'mikronukleuskokeessa' toistuvilla annoksilla rotalla ja hiirellä *in vivo*. Rotalla suoritettu *in vivo* sytogeenninen tutkimus ei osoittanut kromosomivaurioita. Yhdentoista AIDS-potilaan perifeerisen veren lymfosyyttitutkimus osoitti suurempaa kromosomien hajoamisfrekvenssiä Retrovir-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna sellaisiin, jotka eivät olleet saaneet hoitoa. Pilottitutkimus on osoittanut, että tsidovudiini kiinnittyy leukosyyttien nukleaariseen DNA:han aikuisilla, myös raskaana olevilla naisilla, jotka saavat tsidovudiinia HIV-1-infektion hoitoon tai äidistä lapseen tapahtuvan virustartunnan estohoitoon. Tsidovudiini kiinnittyi DNA:han myös tsidovudiinihoitoa saaneiden äitien lasten napaveren leukosyyteissä. Apinoilla tehty transplantaalinen genotoksisuustutkimus vertaili tsidovudiinia yksin yhdistelmään tsidovudiini ja lamivudiini ihmisen altistuksia vastaavilla altistuksilla. Tutkimus osoitti, että sikiöillä, jotka altistuivat *in utero* yhdistelmälle, nukleosidianaalogi-DNA:n kiinnittyminen useisiin sikiön elimiin pitkittyi. Myös telomeerin lyhenemistä oli enemmän kuin niillä apinan sikiöillä, jotka altistuivat vain tsidovudiinille. Näiden havaintojen kliininen merkitys on epäselvä.

#### *Karsinogeenisuus*

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa (oraalinen annostelu) havaittiin myöhäisessä vaiheessa epiteelisiä kasvaimia vaginassa. Myöhempi intravaginaalinen karsinogeenisuustutkimus vahvisti oletuksen, että vaginan tuumorit johtuivat jyräjän vaginan epiteelin pitkäaikaisesta paikallisesta altistumisesta virtsan korkeille metaboloitumattoman tsidovudiinin pitoisuuksille. Muita lääkkeeseen liittyviä kasvaimia ei havaittu kummankaan eläinlajin kummallakaan sukupuolella.

Lisäksi hiirillä on tehty kaksi tutkimusta istukan läpi kulkeutuvan tsidovudiinin karsinogeenisuudesta. Toisessa, US National Cancer Institute:n tekemässä tutkimuksessa kantaville hiirille annettiin suurinta siedettyä tsidovudiiniannosta raskauden 12. päivästä 18. päivään. Vuoden kuluttua syntymästä suurinta annosta (420 mg/kg) saaneiden hiirien poikasilla oli enemmän keuhkojen, maksan ja naaraiden lisääntymiseen liittyvien elinten kasvaimia.

Toisessa tutkimuksessa hiirille annettiin 24 kuukauden ajan enintään 40 mg/kg tsidovudiinia alkaen ennen syntymää 10. päivänä hedelmöitymisestä. Ainoana lääkkeeseen liittyvänä löydöksenä esiintyi myöhäisen vaiheen epiteelisiä kasvaimia vaginassa, joita oli yhtä paljon ja samanaikaisesti myös tavanomaisissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa. Tämä tutkimus ei tuonut näyttöä siitä, että istukan läpi kulkeutuva tsidovudiini olisi karsinogeeni.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että ensimmäisen tutkimuksen tiedot viittaavat hypoteettiseen riskiin istukan läpi kulkeutuvan tsidovudiinin karsinogeenisuudesta. Kuitenkin on hyvin osoitettu, että tsidovudiinin käyttö raskauden aikana pienentää HIV:n siirtymistä infektoitumattomaan lapseen.

#### Lisääntymistoksikologia:

Kantavilla rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annettiin tsidovudiinia oraalisesti 450 mg ja 500 mg/kg/vrk, vastaavasti, suurimman osan organogeneesin ajasta, ei tullut esille teratogeenisuuteen viittaavaa. Tutkimuksissa havaittiin kuitenkin tilastollisesti merkittävä kasvu aineen imeytymisessä sikiöihin rotilla, joille annettiin 150–450 mg/kg/vrk ja kaniineilla, joille annettiin 500 mg/kg/vrk.

Myöhemmin raportoidussa erillisessä tutkimuksessa havaittiin, että 3 000 mg/kg/vrk sai rotilla aikaan

merkittäviä toksisia vaikutuksia emoon ja lisäsi sikiöiden epämuodostumia. Tämä annos on hyvin lähellä rotan oraalista LD<sub>50</sub>:tä (3 683 mg/kg). Alemmilla annoksilla, (600 mg/kg/vrk, tai vähemmän) ei havaittu todisteita teratogeenisuudesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

*kapselin ydin:*

maissitärkkelys  
mikrokiteinen selluloosa  
natriumtärkkelysglykolaatti  
magnesiumstearaatti

*kapselin kuori:*

titaanidioksidi (E171)  
liivate  
indigokarmiini (E132)

*painoväri (mustat painovärit opacode 10A1 tai 10A2):*

shellakka  
musta rautaoksidi E172  
propyleeniglykoli  
ammoniumhydroksidi, 28 % (vain mustassa painovärissä opacode 10A1)  
vahva ammoniumliuos (vain mustassa painovärissä opacode 10A2)  
kaliumhydroksidi (vain mustassa painovärissä opacode 10A2)

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3. Kestoaika**

5 vuotta

### **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

40 kapselin PVC/alumiiniläpipainopakkaus

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10417

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.2.1991

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.3.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.6.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta <http://www.fimea.fi/>.