CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

# RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|---|---|
| **Nombre del producto:** | ZIDOVUDINA |
| **Forma farmacéutica:** | Inyección para infusión IV. |
| **Fortaleza:** | 200 mg/mL |
| **Presentación:** | Estuche por 20 ampolletas de vidrio ámbar con 20 mL cada una. |
| **Titular del Registro Sanitario, país:** | EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. |
| **Fabricante, país**: | EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) AICA. |
| **Número de Registro Sanitario:** | 1786 |
| **Fecha de Inscripción:** | 31 de julio de 2002. |
| **Composición:** | |
| Cada ampolleta contiene: | |
| Zidovudina<br>Agua para inyección | 200,0 mg |
| **Plazo de validez:** | 24 meses |
| **Condiciones de almacenamiento:** | Protéjase de la luz. |

**Indicaciones terapéuticas:**

Tratamiento a corto plazo de las manifestaciones graves de infecciones producidas por el VIH en pacientes con el síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) o complejo relacionado con el SIDA (CRS) que no pueden ser tratados con las formas orales de Zidovudina.

La eficacia de este producto iv se ha demostrado en pacientes con SIDA recuperados de un primer episodio con *Pneumocystis carinii* en los 4 meses anteriores, así como en pacientes afectados de CRS con signos múltiples de infección por VIH, incluyéndose candidiasis mucocutánea, pérdida de peso, linfoadenopatía y fiebre de origen desconocido.

Tratamiento de la infección en mujeres embarazadas VIH positivas (con más de 14 semanas de gestación) y en la profilaxis primaria de la transmisión materno fetal del VIH-1 en sus hijos recién nacidos. Solo se indica la monoterapia en ambos casos.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida a la Zidovudina o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Pacientes con recuento de neutrófilos anormalmente bajos (menos de 0.75 x $10^9$/1) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menor de 7,5 g/dL ó 4,65 mmol/L).

Recién nacidos con hiperbilirrubinemia que precisen otro tratamiento distinto a fototerapia, o con niveles incrementados de transaminasas con un valor cinco veces el límite superior normal.

**Precauciones:**

Embarazo/ lactancia: Se deberá considerar su uso en mujeres embarazadas VIH positivas (con más de 14 semanas de gestación) y en sus niños recién nacidos ya que se ha demostrado que reduce la transmisión materno – fetal del VIH. Solo deberá emplearse antes de la semana 14 de gestación solo en aquellos casos donde el beneficio supere el posible riesgo potencial para el feto.

Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento con Zidovudina ya que el medicamento puede pasar a la leche materna y provocar una intoxicación grave en los recién nacidos.

El tratamiento con Zidovudina no elimina la infección por VIH por lo cual los pacientes corren el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a inmunosupresión, incluyendo infecciones oportunistas y neoplasias.

La anemia (que ocurre generalmente después de 6 semanas de terapia con Zidovudina, y ocasionalmente antes), la neutropenia (que ocurre generalmente después de 4 semanas de terapia, pero a veces antes), y la leucopenia (usualmente como derivado de la neutropenia) pueden ocurrir con frecuencia en los pacientes que reciben Zidovudina, por consiguiente, los parámetros hematológicos deben supervisarse en forma cuidadosa. Se recomienda que las pruebas sanguíneas se realicen por lo menos una vez por semana en los pacientes que reciben Zidovudina por infusión iv. En pacientes con infección inicial por VIH (donde la reserva de médula ósea es buena) son pocos frecuentes las reacciones adversas hematológicas. Las pruebas sanguíneas pueden realizarse con menos frecuencia, por ejemplo, cada 1 a 3 meses.

Para pacientes con enfermedad avanzada sintomática por VIH, generalmente es recomendable hacer recuentos hematológicos al menos cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y después, por lo menos 1 vez al mes.

Se debe tener particular cuidado con los pacientes con una reserva pobre de médula ósea preexistentes (por ejemplo a un nivel de hemoglobina inferior a 9g/dL o una cuenta de neutrófilos inferior a 1,0 x $10^9$/L) administrando dosis diarias más bajas desde el comienzo del tratamiento.

Se sugiere realizar ajustes de dosis si aparece anemia grave o mielosupresión, ya que tales anormalidades son rápidamente reversibles, por lo general cuando se suspende la terapia.

Se debe suspender el tratamiento si se elevan los niveles de aminotransferansa, si aparece hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Debe realizarse estrecho seguimiento en especial a mujeres obesas, con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática que llevan un tratamiento con este medicamento.

La relación riesgo- beneficio debe evaluarse en caso de deficiencia de ácido fólico y Cianocobalamina (vitamina B-12), disfunción hepática y renal.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Sustancias de uso delicado que solo debe ser administrada bajo estricta vigilancia médica.

Se debe advertir al paciente que no se ha demostrado que el tratamiento con Zidovudina prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o de contaminación sanguínea.

**Efectos indeseables:**

Adultos:

Las reacciones más graves incluyen anemia (pueden requerir transfusiones) neutropenia y leucopenia. Estas se producen con más frecuencia a las dosis más altas en los pacientes

con la enfermedad avanzada por VIH y particularmente en pacientes con una proporción de células CD4+ menor de 100 $mm^3$. Puede ser necesaria la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

La mayoría de los pacientes con depresión de la médula ósea son capaces de tolerar dosis más bajas de Zidovudina después de recuperar la función medular. Los pacientes con anemia suelen mejorar cuando se interrumpe el tratamiento o se reduce la dosis.

Otros efectos adversos frecuentes son nauseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, cefalea, erupción, fiebre, mialgia, parestesia, insomnio, malestar, astenia, somnolencia, diarrea, diaforesis, disnea, rash y dispepsia. Estos disminuyen con el tiempo durante las primeras semanas del tratamiento.

Otras reacciones que también se han registrado son: vasodilatación, síncope, ansiedad, confusión, depresión, inestabilidad emocional, vértigo, acné, prurito, cambios en la pigmentación de la piel y uñas, constipación, edema de la lengua, flatulencia, hemorroide rectal, úlcera bucal, frecuencia urinaria, disuria, poliuria, artralgia, espasmo muscular, faringitis, rinitis, sinusitis, ambliopía, pérdida del gusto, pérdida de audición, edema labial, dolor en la columna y linfoadenopatía.

La experiencia con Zidovudina inyectable, o sea el tratamiento, en adultos por periodos superiores a 2 semanas. Los efectos adversos más frecuentes fueron anemia, neutropenia y leucopenia. Las reacciones locales son poco frecuentes.

Niños:

Las reacciones más graves incluyen anemia (pueden requerir transfusiones) neutropenia y leucopenia. Pueden ser necesarios ajustes de dosis. El perfil de efectos adversos en niños y adultos tratados con Zidovudina parece ser similar, entre ellos se encuentran: anormalidad en el ECG, dilatación del ventrículo izquierdo, cardiopatía, edema generalizado, disminución de los reflejos, insomnio, irritabilidad, vómitos, dolor abdominal, nauseas, diarreas, pérdida de serie, hematuria, cistitis viral, granulocitopenia, fiebre, flebitis, bacteriemia y cefalea.

En la prevención de la transmisión del VIH materno- fetal las reacciones adversas más frecuentes son: anemia, (22 % de los recién nacidos) y neutropenia (21% de los recién nacidos)

**Posología y modo de administración:**

La dosis requerida debe ser administrada por infusión intravenosa lenta durante 1 hora. No se debe administrar por vía intramuscular.

La Zidovudina para infusión iv debe diluirse antes de su administración.

La dosis requerida debe agregarse y mezclarse con una solución de dextrosa al 5 % para proporcionar una concentración final de Zidovudina ≤ 4mg/mL.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar

La Zidovudina inyección no debe mezclarse con fluidos biológicos o coloidales, tales como porductos derivados de la sangre y soluciones proteicas.

Adultos:

De 1 2 mg de Zidovudina/kg mediante infusión lenta durante 1 hora. Administrar cada 4 horas. El régimen de dosis iv de aproximadamente 1 mg/kg cada 4 horas equivale a una administración oral de 100mg cada 4 horas.

Niños:

Se ha utilizado un rango de dosis entre 80-160 mg/$m^2$/día cada 6 horas (320 – 640 mg/$m^2$/día).

Una dosis de 120 mg/$m^2$ cada 6 horas se corresponde, aproximadamente, con la dosis recomendada por vía oral del 180 mg/$m^2$ cada 6 horas.

Dosis en la prevención de la transmisión materna – fetal:

Las mujeres embarazadas deberán recibir 500 mg/día por vía oral (de más de 14 semanas de gestación, 100 mg 5 veces al día) hasta el comienzo del parto.

Durante todo el proceso del parto y fase expulsiva se deberá administrar Zidovudina por vía intravenosa a la dosis de 2 mg/kg de peso corporal administrados durante 1 hora, seguidos de una perfusión intravenosa continua a 1 mg/kg/hora hasta que se corte el cordón umbilical.

Los recién nacidos deberán recibir 2 mg/kg de peso corporal por vía oral cada 6 horas empezando en las 12 horas después del nacimiento y continuando hasta 6 semanas de edad.

Los lactantes que no puedan tolerar la Zidovudina por vía oral deberán recibirla por vía iv a la dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal perfundido en periodos de 30 minutos cada 6 horas.

En caso de cesárea programada, la infusión debe comenzar 4 horas antes de la operación.

En caso de que el parto no se hubiera iniciado realmente, debe interrumpirse la infusión con Zidovudina y reiniciarse en tratamiento por vía oral.

Ancianos:

Se debe tomar especial precaución especialmente en la reducción de la función renal y alteraciones de los parámetros hematológicos.

Dosis en pacientes con reacciones adversas hematológicas. Si el nivel de hemoglobina disminuye entre 7,5g/dL (4,65 mmol/L) y g/dL (5,59 mmol/L) o el recuento de neutrófilos disminuye entre 0,75 x $10^9$/L, la dosis diaria se puede reducir a la mitad hasta que exista evidencia de recuperación medular, alternativamente, la recuperación puede incrementar por interrupción, durante un breve espacio de tiempo (2 a 4 semanas) del tratamiento con Zidovudina.

El tratamiento con Zidovudina debe suspenderse si el nivel de hemoglobina disminuye a menos de 7,5 g/dL (4,65 mmol/L, o el recuento de neutrófilos disminuye por debajo de 0,75 x $10^9$/L). La recuperación medular se observa generalmente en las 2 semanas siguientes, momento en el cual puede restituirse el tratamiento en dosis reducidas. Después de otras 2 a 4 semanas se puede incrementar gradualmente la dosis, dependiendo de la tolerancia del paciente, hasta que se alcance la dosis original.

Dosis en pacientes con función renal alterada:

Los pacientes con función renal avanzada deberán recibir el menor rango de dosis de Zidovudina.

Los parámetros hematológicos y la respuesta clínica pueden influir sobre la necesidad de un ajuste de dosis posterior.

Dosis en pacientes con función hepática alterada:

Puede presentarse una posible acumulación de Zidovudina debido a una disminución de la glucoronidación. Puede ser necesario ajustar la dosis, sin embargo, no se pueden realizar por el momento recomendaciones precisas.

Modo de administración**:** infusión intravenosa

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El uso simultaneo del paracetamol, o benzodiazepinas , o sulfamidas, con la Zidovudina pueden inhibir competitivamente la glucoronización hepática y disminuir la excreción renal de Zidovudina, dando lugar a concentraciones séricas de Zidovudina mayores y más prolongadas a mayor vida media de eliminación y mayor riesgo de toxicidad.

Provoca variaciones en los niveles sanguíneos de fenitoína por lo que estos niveles deben ser cuidadosamente controlados en pacientes que reciben ambas drogas.

Otros fármacos (aspirina, codeína, morfina, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxazepam, lorazepam, Cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina) pueden alertar el metabolísmo de la zidovudina al inhibir la glucuronidación o inhibiendo el metabolismo microsomal hepático.

El tratamiento simultaneo, especialmente la terapia aguda, con fármacos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (dapsona, pentamidina sistémica, cotrimoxasol, pirimetamina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina, doxorrubicina, flucitosina) aumentan el riesgo de toxicidad con Zidovudina. Si es necesario, se reducirá la dosis de uno o más fármacos.

La ribavirina, análoga de los nucleosidos, antagoniza la actividad antiviral in vitro del medicamento, se deberá evitar el uso de conjunto con este fármaco.

El probenecid aumenta la vida media y el área bajo la curva de la concentración plasmática de la Zidovudina al disminuir la glucuronidación. La excreción renal del medicamento se reduce en presencia de probenecid.

Los efectos depresores de la médula ósea pueden aumentar en pacientes con tratamiento de Zidovudina si se le adiciona medicamentos que producen discrasia sanguínea (antidepresivos tricíclicos, hipoglucemiantes orales, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, carbamazepina, cefotetán, cloranfenicol, dapsona, compuestos de oro, Haloperidol, mezlocilina, latamoxef, piperacilina, primidona, rifampicina, ácido valproico, etc), o depresores de la médula ósea (anfotericin B, azatioprina, flucitosina, fluoruracilo, interferón, metrotexato, procarbazina, vinblastina, vincristina, ect). Si es necesario, se reducirá la dosis de uno o más fármacos.

Puesto que algunos pacientes que reciben Zidovudina pueden seguir experimentando infecciones oportunistas, el uso simultáneo de terapia antimicrobiana profilactica puede considerarse. Esta terapia ha incluído cotrimoxazol, pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir, aunque no se ha encontrado un mayor riesgo de toxicidad incrementado con estos medicamentos.

Se ha reportado potenciación de la mielotoxicidad y nefrotoxicidad con el uso contaminante con anfotericina B.

La sal de litio puede contrarrestar los efectos neutropénicos de Zidovudina.

Con claritromicina hay una posible disminución de los efectos plasmáticos de Zidovudina.

Con inhibidores de las proteasas se ha registrado aumento bajo la curva de indinavir, por inhibición de su metabolismo hepático y aumento del área bajo la curva de Zidovudina. Para el nelfinavir y el ritonavir se han registrado descensos del área bajo la curva de Zidovudina.

Con el fluconazol hay aumentos bajo la curva de Zidovudina. Se ha registrado una posible potenciación de la toxicidad (neutropenia, hepatotoxicidad) de Zidovudina.

Hay reportes en que se registrado disminución de las concentraciones plasmáticas de Zidovudina, con posible inhibición de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático, cuando se administra con la rifampicina.

Hay una posible potenciación de la toxicidad (neutropenia) de Zidovudina cuando se administra concomitantemente con la vancomicina.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

Categoría de riesgo embarazo: C

Embarazo/ lactancia: Se deberá considerar su uso en mujeres embarazadas VIH positivas (con más de 14 semanas de gestación) y en sus niños recién nacidos ya que se ha demostrado que reduce la transmisión materno – fetal del VIH. Solo deberá emplearse antes de la semana 14 de gestación solo en aquellos casos donde el beneficio supere el posible riesgo potencial para el feto.

Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento con Zidovudina ya que el medicamento puede pasar a la leche materna y provocar una intoxicación grave en los recién nacidos.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

**Sobredosis:**

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar evidencia de toxicidad y se les administrará el tratamiento de sostén y soporte necesario.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto limitado sobre la eliminación de la Zidovudina, sin embargo aumenta la eliminación del metabolito glucurónido.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: J05AF01
Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa

La Zidovudina es un agente antiviral (antirretroviral), análogo de nucleósidos, de acción virostática selectiva y altamente activo ¨in vivo¨ contra retrovirus, entre los que se incluye el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Mecanismo de acción: La Zidovudina es fosforilada, tanto en células infectadas como en las no infectadas, al derivado nomofosfato (MP), por acción de la quinasa de timidina celular. Posteriormente se origina el trifosfato (TP), esas reacciones son catalizadas por la enzima timidina celular y quinasas no específicas respectivamente. La Zidovudina TP actua como inhibidor y como sustrato de la transcriptasa reversa viral. La formación de ADN proviral es bloqueada por la incorporación de TP de Zidovudina en la cadena, con la posterior terminación de la misma.

Así la Zidovudina actúa previa fosforilación intracelular, como sutrato o inhibidor de la transcriptansa reversa, impidiendo la replicación de los VIH al bloquear la copia del ARN viral en ADN, en el interior de las células infectadas.

La competencia del TP de Zidovudina por la transcriptansa reversa del VIH es aproximadamente 100 veces mayor por el alfa polimerasa de ADN celular.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

En adultos:

Absorción: Se absorbe bien en los intestinos y en todos los niveles de dosis estudiados. Vida media plasmática terminal: Estudios con el medicamento iv mostraron que era 1,1 horas.

La depuración promedio corporal total de 27,1 mL/min/kg.

Volumen aparente de distribución: 1,6 L/kg.

La depuración renal de Zidovudina excede en forma importante la depuración de creatinina, lo que indica que hay una secreción tubular significativa.

El 5´-glucurónido de Zidovudina es el principal metabolito, tanto en el plasma como en la orina y corresponde del 50 al 80 % de la dosis administrada la cual se elimina por excreción renal. La 3´-amino-3´-desoxitimidina (AMT) se ha identificado como metabólito de la Zidovudina después de su administración intravenosa.

En niños:

El perfil farmacocinético de la zidocudina en niños mayores de 5-6 meses, es similar al de los adultos.

Absorción:

Se absorbe bien en el intestino y a todos los niveles de dosis estudiados.

Con dosis intravenosa la vida media plasmática terminal y la depuración corporal total fueron de 1.5 horas y 30,9 mL/min/kg respectivamente. El principal metabolito es el 5´glucuronido. Después de dosis intravenosa, el 29% de la dosis se recupera en la orina sin cambios y 45% se excreta como glucurónido. La depuración renal de Zidovudina excede en forma importante la depuración de creatinina lo que indica que se lleva a cabo una secreción tubular significativa.

Distribución: El cociente promedio de concentración de Zidovudina en LCR y plasma en adultos después de 2-4 horas de recibir la dosis fue aproximadamente 0,5. Datos limitados indican que la Zidovudina atraviesa la barrera placentaria y por lo tanto es encontrada en el líquido amniótico y en la sangre fetal. También ha sido detectada en semen.

El cociente promedio de concentración de Zidovudina el LCR y lasma en niños varió de 0,52 a 0,85, en terapia oral de 0,5 a 4 horas después de administrar la dosis y fue de 0,87 durante terapia intravenosa de 1 a 5 horas después de infusión de 1 hora. Durante infusión intravenosa continua el cociente de concentración líquido cefalorraquídeo/plasma en estado estable promedio fue de 0,24.

La unión de las proteínas plasmáticas es relativamente baja (34 a 38%) por lo que no se espera interacción con otras drogas, relacionadas con el desplazamiento de los sitios de unión.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Deseche el sobrante

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de noviembre de 2018.