

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ZIDOVUDINA-300
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	300,0 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 60 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	Empresa Laboratorios MedSol, Cuba.
Fabricante, país:	Empresa Laboratorios MedSol. Unidad Empresarial de Base (UEB) NOVATEC, Cuba.
Número de Registro Sanitario:	M-15-022-J05
Fecha de Inscripción:	4 de febrero de 2015.
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Zidovudina	300,0 mg
Plazo de validez:	18 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Se indica en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada por VIH, tales como pacientes con síndromes de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o complejo relacionado con SIDA (CRS).

En pacientes adultos con infección por VIH, se indica también:

En pacientes con sintomatología inicial con un número de CD4 menor de 500/mm³.

En pacientes asintomáticos con indicadores de riesgo de progresión de la enfermedad incluyendo recuentos repetidos CD4 menores de 200/mm³ o con recuentos CD4 entre 500/mm³ y 200 mm³ en descenso rápido.

En pacientes con SIDA que se habían recuperado en un primer episodio de neumonía por *Pneumocystis carinii* en los 4 meses anteriores, así como en pacientes afectados de CRS con signos múltiples de infección por VIH, incluyendo candidiasis mucocutánea, pérdida de peso (más del 10% del peso corporal), linfadenopatía y fiebre de origen desconocido.

En niños infectados por VIH, mayores de 3 meses, que presentan síntomas relacionados con el VIH, o bien, asintomáticos con marcadores indicativos de inmunosupresión significativa relacionada con el VIH.

Terapia combinada en infección avanzada por VIH.

En mujeres embarazadas VIH positivas (pasadas las 14 semanas de gestación) y en sus niños recién nacidos ya que se ha demostrado que reduce la transmisión maternofetal del VIH.

La monoterapia con zidovudina se indica en el manejo de pacientes con infección por el VIH, asintomáticos con síntomas tempranos asociados al alcance de la enfermedad por VIH y como terapia inicial en pacientes con infección por VIH.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la zidovudina o a cualquiera de los excipientes de la formulación. Pacientes con recuento de neutrófilos anormalmente bajos (menor de $0,75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menos 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.

En aquellos pacientes que reciben terapia de combinación con otros fármacos antirretrovirales, se deberá consultar la información para prescribir con objeto de obtener información acerca de las contraindicaciones conocidas de éstos

Precauciones:

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 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 poco 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 los 3 primeros meses de tratamiento y después, por lo menos una vez al mes. Se debe tener particular cuidado con los pacientes con una reserva pobre de médula ósea preexistente (por ejemplo a un nivel de hemoglobina inferior a 9 g/dL o una cuenta neutrófilos inferior a $1.0 \times 10^9 /L$ administrando dosis diarias más bajas desde el comienzo del tratamiento.

Se sugiere realizar ajustes de dosis si aparecen 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 rápidamente los niveles de aminotransferasa, 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-beneficio debe evaluarse en caso de deficiencia de 'scido fólico y cianocobalamina (vitamina B-12), disfunción hepática renal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sustancia de uso delicado que sólo 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, 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 náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, dolor de cabeza, erupción, fiebre, mialgia, parestesia, insomnio, malestar, astenia y dispepsia. Estos disminuyen con el tiempo durante las primeras semanas del tratamiento.

Otras reacciones que también se han registrado: 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 rectal, frecuencia urinaria, disuria, poliuria, artralgia, espasmo muscular, faringitis, rinitis, sinusitis, ambliopía, fotofobia, pérdida del gusto, pérdida de audición, edema labial, dolor de columna y linfadenopatía.

Niños: Las reacciones más graves incluyen anemia, 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, cardiomiopatía, edema generalizado, disminución de los reflejos, insomnio, irritabilidad, vómito, dolor abdominal, náuseas, diarrea, 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 método de administración:

Adultos: En pacientes asintomáticos se ha utilizado una dosis diaria de 500 mg a 1500 mg. El tratamiento puede iniciarse con 500 mg diarios, pero si la patología progresa, se recomienda aumentar la dosis, siempre que sea bien tolerada.

En pacientes sintomáticos, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis de 200 mg cada 4 horas (1200 mg diarios) para un paciente de 70 kg. En aquellos pacientes con enfermedad avanzada que toleren peor el tratamiento puede utilizarse una dosis de mantenimiento de 100 mg cada 4 horas (600 mg diarios).

Frecuentemente en todo el mundo se han utilizado dosis de 500 ó 600 mg diarios en dos a cinco dosis divididas.

Pediatría: Debe determinarse aún el régimen óptico de dosificación, ya que puede variar de un paciente a otro. Se ha utilizado un rango de dosis de 120 a 180mg/m² de superficie corporal cada 6 horas (entre 480 y 420mg/m²/día). Queda por establecerse la efectividad de dosis menores o menos en niños.

En niños mayores de 3 meses, la dosis inicial recomendada es de 180 mg/m² de área de superficie corporal cada 6 horas. La dosis máxima no deberá exceder los 200 mg cada 6 horas.

En niños menores de 3 meses, los datos no son suficientes para hacer recomendaciones posológicas.

Dosis de prevención de la transmisión materno fetal: Las mujeres embarazadas (con edad gestacional mayor a 14 semanas) recibirán 500 mg/día por vía oral (250mg ó 300mg en dos tomas diarias), hasta el inicio del trabajo de parto.

Durante todo el proceso del parto y fase expulsiva se deberá administrar zidovudina por vía intravenosa a 2 mg/kg de peso corporal administrados durante una 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 las 6 semanas de edad. Los lactantes que no puedan recibir zidovudina por vía oral deberán recibirla por vía endovenosa a 1,5 mg/kg de peso corporal perfundido en períodos 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 el tratamiento por vía oral.

Ajustes de posología en pacientes con reacciones adversas hematológicas: En caso de toxicidad hematológica en pacientes con enfermedad avanzada con VIH, evidenciada por una caída en el nivel de hemoglobina entre 7,5 g/dl (4.65mmol/L) y 9 g/dl (5.59mmol/L) o el recuento de neutrófilos disminuye entre $0,75 \times 10^9$ l y $1,0 \times 10^9$ l, la dosis diaria puede reducirse a la mitad hasta que exista evidencia de recuperación medular, alternativamente la recuperación puede incrementarse por interrupción durante un breve espacio de tiempo (2 a 4 semanas) del tratamiento con zidovudina. Luego el tratamiento puede ser reanudado o incrementado, dependiendo de la tolerancia del paciente hasta alcanzarse la dosis original.

Geriatría: Se recomienda cuidado especial en caso de descenso en la función renal y alteración de los parámetros hematológicos.

Ancianos: Se recomienda cuidado especial en caso de descenso en la función renal y alteración de los parámetros hematológicos.

En caso de la función renal alterada: Estos pacientes 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. Los pacientes con fallo renal avanzado tienen concentraciones plasmáticas de zidovudina 50% más altas, pero la vida media no se altera en forma significativa. La acumulación del principal metabolito glucurónido parece no causar toxicidad. La hemodiálisis y diálisis peritoneal no tienen un efecto significativo en la eliminación de zidovudina pero aumentan la eliminación del metabolismo glucurónido.

En caso de función hepática alterada: Posible acumulación de zidovudina debido a una disminución de la glucuronidación. Puede ser necesario ajustar la dosis, sin embargo, no se pueden realizar recomendaciones precisas. Si no es posible el monitoreo de los niveles plasmáticos de zidovudina, el médico debe poner especial atención a los signos de intolerancia y alargar el intervalo entre las dosis según sea apropiado.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso simultáneo de paracetamol, o benzodiazepinas, o sulfamidas, con la zidovudina pueden inhibir competitivamente la glucuronización 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 alterar el metabolismo de la zidovudina al inhibir la glucuronidación o inhibiendo el metabolismo microsomal hepático.

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

La probenecida 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 probenecida.

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 (amfotericina B, azatioprina, flucitosina, fluorouracilo, interferón, metotrexato, procarbazona, vinblastina, vincristina, etc). 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 profiláctica puede considerarse. Esta terapia ha incluido co-trimoxazol, 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 concomitante con anfotericina B.

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

Con claritromicina hay una posible disminución de los efectos plásmáticos de zidovudina.

Con inhibidores de las proteasas se ha registrado aumentos 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 ha registrado disminución de las concentraciones plásmáticas 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:

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 sólo en aquellos casos donde el beneficio supere el posible riesgo potencial para el feto.

Se recomienda suspender la lactancia materna 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 presenta.

Sobredosis:

Los pacientes deben ser observados y se administrará tratamiento de soporte. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener efecto limitado sobre la eliminación de zidovudina, sin embargo aumenta la eliminación del metabolito glucurónico.

Propiedades farmacodinámicas:

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 monofosfato (MP), por acción de la quinasa de timidina celular. La fosforilación posterior del MP de zidovudina actúa como inhibidor y como sustrato de la transcriptasa reversible 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.

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

Otras acciones: Se ha demostrado que la zidovudina en bajas concentraciones inhibe in vitro muchas cepas de Enterobacterias, incluyendo cepas de Shigella, Salmonella, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter y Escherichia coli. Sin embargo, aparentemente las

bacterias desarrollan rápidamente resistencia a la zidovudina. También se ha demostrado que la zidovudina inhibe a *Giardia lamblia*, aunque no se ha observado actividad frente a otros patógeno protozoarios.

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

En adultos:

Absorción: Se absorbe bien en los intestinos y, en todos los niveles de dosis estudiados, su biodisponibilidad fue de 60-70 %.

Con dosis intravenosas 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" glucurónido. Después de dosis intravenosas, 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.

Vida media plasmática terminal: Estudios con el medicamento iv mostraron que era de 1,1 horas. La depuración promedio corporal total de 27,1 ml/min/kg.

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

Excreción: 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 plasma como en orina y corresponde al 50-80 % de la dosis administrada que se elimina por excreción renal. No se han observado otros metabolitos por la vía oral.

Las medidas de concentración máximas en estado de equilibrio ($C_{m\acute{a}x}$) y las concentraciones plásmicas ($C_{m\acute{i}n}$) presentan valores de 7.1 mcgM y 0.4 mcgM, respectivamente (ó 1.9 mcg/mL) después de la administración oral de una dosis de 5 mg/kg de zidovudina en forma de solución cada 4 horas. La secreción tubular fue significativa como se deduce del valor del aclaramiento renal de zidovudina que excede ampliamente el aclaramiento de creatinina.

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

Distribución: El cociente promedio de concentración de zidovudina en LCR y plasma en adultos después de 2-4 horas de recibir la dosis fue de 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 en LCR y plasma 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 a las proteínas plasmáticas es relativamente baja (34 a 38 %), por lo que no se espera interacción con otras drogas, relacionada con el desplazamiento de los sitios de unión.

Bioequivalencia: En pacientes infectados por el VIH que estaban en tratamiento con zidovudina, el estado estable obtenido con la tableta de 300 mg fue bioequivalente al logrado con la cápsula de 250 mg, cuando se ajustó la dosificación. Puesto que la cinética de la zidovudina es independiente de la dosis después de la administración oral múltiple, las tabletas de 200 mg de formulación idéntica a las tabletas de 300 mg, pueden también ser consideradas bioequivalentes a la cápsula de 250 mg después de ajustar la dosis.

Se demostró en pacientes que la solución oral de zidovudina es bioequivalente a la zidovudina cápsulas con relación al área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo. La

absorción de zidovudina después de la administración de la solución oral fue marginalmente más rápida que la de cápsulas, con tiempo promedio para alcanzar las concentraciones pico 0,5 y 0,8 horas, respectivamente. Los valores de $C_{\text{máx}}$ con dosis homólogas a 200 mg fueron de 5,8 μM (ó 1,55 mg/ml) y 4,5 μM (1,2 mg/ml) para la solución oral y las cápsulas, respectivamente.

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

No presenta.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 4 de febrero de 2015.