

Zidovudina Filaxis

Zidovudina

Cápsulas

Jarabe

Solución inyectable

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

<p>Todo medicamento cuyo principio activo sea Zidovudina, es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.</p>
<p>La Zidovudina debe ser administrada únicamente por un médico experimentado con este tipo de medicamentos.</p>

ZIDOVUDINA FILAXIS, cada cápsula de contiene:	100 mg	250 mg
Zidovudina	100 mg	250 mg
Lactosa monohidrato	117,6 mg	209 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg	1 mg
Celulosa microcristalina PH 102	22,5 mg	
Croscarmelosa sódica	5,4 mg	
Dióxido de silicio coloidal	5,0 mg	
ZIDOVUDINA FILAXIS JARABE, cada ml contiene:		
Zidovudina	10 mg	
Glicerina	400 mg	
Benzoato de sodio	2 mg	
Solución de sorbitol	300 mg	
Vainillina	12,5 µg	
Ácido cítrico c.s.p. pH 3,5		
Agua destilada c.s.p. 1 ml		

Zidovudina	200 mg
Agua estéril para inyección c.s.p.	20 ml
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar el pH a 4,2.	

ACCIÓN TERAPÉUTICA: antiviral (sistémico). Pertenece al grupo de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa.
--

INDICACIONES:
- Tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en combinación con otros agentes antiretrovirales.
- Profilaxis de la transmisión materno-fetal: la zidovudina está indicada para la prevención de la transmisión materno-fetal del virus HIV según un protocolo que incluye, zidovudina oral comenzando entre las semanas 14 y 34 de gestación, infusión intravenosa continua de zidovudina durante el parto y administración de zidovudina jarabe al neonato durante las primeras 6 semanas de vida. La eficacia de este protocolo para prevenir la transmisión del HIV, en mujeres que han recibido zidovudina por un período prolongado antes del embarazo no ha sido evaluado. La seguridad de zidovudina para la madre o el feto durante el primer trimestre de embarazo no ha sido demostrada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Características fisicoquímicas: <i>Peso molecular:</i> 267,25.
Acción farmacológica: virustático; la zidovudina, un análogo estructural de la timidina, es fosforilado intracelularmente por la timidina quinasa celular a zidovudina monofosfato. El monofosfato es convertido a difosato por la timidilato quinasa celular y posteriormente se convierte a trifosfato por otras enzimas celulares. La zidovudina trifosfato compite con el sustrato natural, timidina trifosfato, por la incorporación en la cadena de crecimiento, de la ADN polimerasa viral ARN dependiente (transcriptasa reversa), por lo tanto inhibe la replicación del ADN viral. Una vez incorporada, la zidovudina trifosfato también termina prematuramente con el crecimiento de la cadena de ADN, ya que el grupo 3'-azido impide las uniones posteriores 5' a 3' fosfodiéster.

Farmacocinética
Absorción: luego de la administración oral, la absorción es rápida y casi completa; no obstante, debido al primer

paso metabólico, la biodisponibilidad sistémica de las cápsulas y solución de zidovudina es de aproximadamente un 65% (rango, 52-75%). La biodisponibilidad en neonatos de hasta 14 días, es de aproximadamente del 89%, en neonatos de más de 14 días de edad disminuye a aproximadamente 61% y en niños de tres meses a 12 años es de 65%. La administración con comidas con alta cantidad de grasas, puede disminuir el porcentaje de absorción.

Distribución: atraviesa la barrera hemato-encefálica; la distribución en el LCR promedia aproximadamente el 68% de la concentración plasmática en niños (entre 3 meses y 12 años) y 60% de la concentración plasmática en adultos. Atraviesa la placenta. Un caso informado y un estudio en 3 mujeres embarazadas, mostró que los niveles de zidovudina en la sangre del cordón umbilical de los niños, fue ligeramente mayor que los niveles séricos maternos determinados simultáneamente, y que los niveles en el líquido amniótico fueron varias veces mayores que los determinados simultáneamente en la sangre del cordón umbilical. La concentración de zidovudina en el tejido del SNC de un feto de 13 semanas de gestación (0,01 µmol/l) estuvo por debajo de la concentración antiviral efectiva. También se conoce la concentración en el semen de pacientes infectados con HIV, con valores que varían desde 1,3 a 20,4 veces la concentración encontrada en el suero; la zidovudina, no parece afectar la recuperación del HIV en el semen, y por lo tanto, no puede prevenir la transmisión sexual del HIV.

Vol,.;adultos y niños: 1,4 a 1,7 l/Kg (1,0 - 2,2 l/Kg).

Unión a proteínas: baja (30 a 38%).

Metabolismo: Hepático; metabolizado por conjugación glucurónida principalmente a un metabolito inactivo; 3'-azido-3'-deoxi-5'-O-beta-D-glucopiranosil-timidina (GAZT). En niños menores de 1 año de edad: el camino de conjugación glucurónida está poco desarrollado en los recién nacidos; no obstante, un estudio hecho en niños de más de 30 días de edad, encontró que el clearance y la vida media de la zidovudina eran comparables a las de los adultos.

Vida media:
-Zidovudina trifosfato intracelular: aproximadamente 3,3 hs.
-Zidovudina (sérica):
Adultos (administración oral e IV):
Función renal normal: aproximadamente 1,0 hora (rango, 0,8 a 1,2 hs).
Deterioro de la función renal (clearance de creatinina < 30 ml/min): 1,4 a 2,9 hs.
Cirrosis: variable, depende del grado de la disfunción hepática; no obstante un estudio demostró que la vida media es de aproximadamente 2,4 hs.
Niños desde 2 semanas hasta 13 años (administración oral e IV): aproximadamente 1,0 a 1,8 hs.
Niños hasta 14 días de edad: aproximadamente 3 horas.
Neonatos (madres que recibieron zidovudina): aproximadamente 13 horas.

Tiempo para alcanzar la concentración pico:
En suero: 0,5 a 1,5 hs.
En LCR: 1 hora después de finalizada una infusión de 1 hora.

Concentración máxima en suero: (cinética lineal)
Luego de infusión IV de 1 mg/Kg de peso corporal (durante 1 hora): 1,5 a 2,5 µmoles/l (0,40 a 0,68 µg/ml).
Luego de administración oral de 2 mg/Kg de peso corporal (cápsulas y solución): 1,5 a 2,0 µmoles/l (0,41 a 0,54 µg/ml).
Luego de infusión IV continua en niños (14 meses de edad a 12 años) de concentraciones a estado constante: 0,5 mg/Kg/hora (360 mg/m²/día); 1,9 µmoles/l (0,51 µg/ml).

Eliminación:
Adultos:
-Zidovudina: renal; aproximadamente 14 a 18%, excretado por filtración glomerular y secreción tubular activa en orina.
-GAZT: renal; aproximadamente el 60 a 74% se recupera en orina.
Total de zidovudina y GAZT: aproximadamente 63 a 95% recuperado en la orina.
-Diálisis: los datos disponibles varían; parece que la hemodiálisis y diálisis peritoneal tienen un efecto insignificante en la remoción de zidovudina. La hemodiálisis mejora la eliminación de GAZT, no obstante, el clearance de diálisis de GAZT es mínimo, comparado al clearance de GAZT en pacientes con función renal normal.
Niños (de 14 meses a 12 años):
-Zidovudina: renal; aproximadamente el 30% se excreta por los riñones.
-GAZT: renal; aproximadamente el 45% se recupera en la orina.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
Posología oral:
Adultos: La dosis oral recomendada de zidovudina es de 600 mg por día en dosis divididas en combinación con otros agentes antiretrovirales.
Pediátricos: La dosis recomendada en pacientes pediátricos (desde las 6 semanas hasta los 12 años de edad) es de 160 mg/m² cada 8 horas (480 mg/m²/día hasta un máximo de 200 mg cada 8 horas) en combinación con otros agentes antiretrovirales.

Posología parenteral:
Adultos: La dosis intravenosa recomendada es de 1 mg/kg, infundida durante 1 hora. Esta dosis debe administrarse 5 a 6 veces por día (5 a 6 mg/kg diarios), hasta que pueda administrarse la terapia oral. La equivalencia entre el régimen inyectable y el oral es la siguiente: 1 mg/Kg de peso corporal cada 4 horas equivale a una administración oral de 100 mg cada 4 horas.

Transmisión materno fetal del HIV:
El régimen de dosificación recomendado para las mujeres embarazadas (> a 14 semanas de embarazo) y sus neonatos, es el siguiente:
Dosis materna: 100 mg oral 5 veces al día hasta el trabajo de parto. En ese momento debe administrarse zidovudina intravenosa 2 mg/kg de peso corporal total durante 1 hora, seguida por infusión continua de 1 mg/kg de peso corporal total por hora hasta el clampeo del cordón umbilical.
Dosis neonatal: oral, 2 mg/kg oral cada 6 horas, comenzando dentro de las 12 horas después al nacimiento y continuando hasta las 6 semanas de edad. Si el recién nacido no puede recibir zidovudina jarabe, se puede administrar zidovudina intravenosa 1,5 mg/kg, en infusión de 30 minutos cada 6 horas.

Monitoreo de pacientes: En pacientes con una pobre reserva de médula ósea, particularmente en aquellos con sintomatología avanzada de la enfermedad HIV, se recomienda monitoreos frecuentes de los índices hematológicos, a fin de detectar anemia o neutropenia severas. En pacientes que experimentan toxicidad hematológica, la disminución de la hemoglobina puede ocurrir entre las 2 y 4 semanas, y la neutropenia ocurre después de las 6 a 8 semanas.

Ajuste de dosis:
Anemia: Los pacientes con anemia significativa (Hb <7.5 g/dL) y/o neutropenia significativa (<750 granulocitos/mm³), pueden necesitar una reducción de la dosis hasta recuperación de la médula ósea. En pacientes con anemia o granulocitopenia menos severa, una reducción en la dosis diaria puede ser lo adecuado. De todas maneras, en pacientes con una anemia significativa, la modificación de la dosis puede no eliminar la necesidad de transfusión. Si ocurre una recuperación de la médula ósea luego de la modificación de la dosis, puede ser apropiado un aumento gradual de la misma, dependiendo de los índices hematológicos y la tolerancia del paciente.

Etapa final de la enfermedad renal:
Posología oral: Para los pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal (clearance de creatinina < a 15 ml/min), la dosis recomendada es de 100 mg cada 6 a 8 horas.
Posología parenteral: Para los pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis recomendada es de 1 mg/Kg cada 6 a 8 horas.

Deterioro hepático: No hay suficiente información para recomendar un ajuste de dosis de zidovudina en pacientes con deterioro medio a moderado de la función hepática o cirrosis. Dado que la zidovudina es eliminada principalmente mediante metabolismo hepático, una reducción de la dosis diaria puede ser necesaria en estos pacientes. Se aconseja un monitoreo frecuente para toxicidad hematológica.

Método de preparación zidovudina I.V.:
ZIDOVUDINA FILAXIS, inyectable, debe diluirse antes de la administración, a una concentración no mayor a 4 mg/ml en solución de dextrosa al 5%. La solución inyectable, no se debe administrar mezclada con soluciones biológicas o coloidales (ej. Derivados sanguíneos, soluciones que contienen proteínas).

Estabilidad: después de la dilución, las soluciones son física y químicamente estables por 24 hs a temperatura ambiente (25°C) y por 48 hs si son refrigeradas (entre 2 y 8°C). A fin de minimizar la potencial contaminación microbiana, se recomienda que las soluciones diluidas, sean administradas dentro de las primeras 8 hs, si son conservadas a temperatura ambiente o dentro de las primeras 24 hs, si son conservadas en refrigerador. Antes de la administración la solución debe ser observada en busca de decoloración o partículas. En caso de observarse alguno de ellos la solución debe ser descartada.

Administración: La infusión de zidovudina debe ser administrada a una velocidad constante durante 1 hora. No debe ser administrada en forma IM o por infusión IV rápida, ni en bolo.

CONTRAINDICACIONES
ZIDOVUDINA FILAXIS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la zidovudina o a alguno de los componentes de la fórmula.

ADVERTENCIAS
Supresión de la médula ósea: Zidovudina Filaxis debe ser usado con precaución en pacientes con la médula ósea comprometida con un conteo de granulocitos < 1.000 cél./mm³ o hemoglobina < 9.5 g/dL. En pacientes con SIDA con sintomatología avanzada, los efectos adversos más significativos fueron anemia y neutropenia. Hubo reportes de pancitopenia asociada al uso de zidovudina, la cual fue reversible en la mayoría de las instancias, luego de discontinuada la droga. De todas maneras, durante el tratamiento con zidovudina sola, o en combinación con otros antiretrovirales, se ha observado una anemia importante, lo que llevó a un ajuste de la dosis, a su discontinuación y/o a transfusiones de sangre.

Miopatía: con el uso prolongado de zidovudina, se han visto asociados casos de miopatía y miositis con cambios patológicos, similares a las producidas por el SIDA.

Acidosis láctica / Hepatomegalia severa con esteatosis: se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, algunos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluyendo la zidovudina y otros antiretrovirales. La mayoría de estos casos se han dado en mujeres. Pueden ser factores de riesgo la obesidad y una exposición prolongada a los análogos de nucleósido. Hay que tener particular cuidado cuando se administra zidovudina a un paciente con riesgo de enfermedad hepática, aunque se han visto casos en pacientes sin factores de riesgo. El tratamiento con zidovudina debe suspenderse cuando se desarrollen síntomas clínicos o resultados de laboratorio, que se asocian con acidosis láctica o toxicidad hepática (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de un marcado aumento de transaminasas).

PRECAUCIONES
Insuficiencia renal y hepática: la zidovudina es eliminada del cuerpo a través de la excreción renal luego del metabolismo hepático (glucuronidación). Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con su función hepática dañada (Clearance de creatinina <15 mL/min). A pesar de que los datos son limitados, la concentración de zidovudina parece aumentar en los pacientes con función hepática disminuida, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica.

Redistribución grasa: en los pacientes que reciben terapia antiretroviral, se ha observado una redistribución / acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical, periférica, facial y aumento de las mamas. No se conoce el mecanismo ni las consecuencias a largo plazo. No se pudo establecer una relación causal.

Interacción con drogas: Para pacientes que experimentan anemia pronunciada u otros efectos adversos severos asociados a zidovudina, con la administración crónica de zidovudina y alguna droga que afecte el AUC de zidovudina (por ejemplo fluconazol u ácido valproico) se debe considerar una reducción de la dosis de zidovudina.

Interacciones con drogas y/o problemas relacionados: las siguientes interacciones con drogas y/o problemas relacionados, han sido seleccionadas en base a su potencial significancia clínica. Cualquier combinación de los siguientes medicamentos dependiendo de la cantidad presente, puede interactuar con la zidovudina:
Atovaquona: el uso concurrente disminuye el clearance de la zidovudina y aumenta el AUC de zidovudina en la concentración plasmática versus tiempo.
Medicamentos que causan discrasia sanguínea, depresores de la médula ósea o radioterapia: la administración simultánea de estos medicamentos o de la radioterapia junto a la zidovudina puede causar mielosupresión aditiva o sinérgica; puede requerirse reducción de la dosis.
Claritromicina: los resultados iniciales de un estudio de escala de dosis en pacientes infectados con HIV, mostraron que el uso conjunto de zidovudina y claritromicina disminuyó el pico de concentración sérica (Cmáx), disminuyó el área bajo la curva y retrasó el tiempo de concentración pico (Tmax) de la zidovudina.
Doxorubicina: estudios in vitro detectaron una relación antagonista entre la doxorubicina y la zidovudina; no se recomienda el uso concurrente.

Fluconazol: el uso concurrente interfiere con el clearance y el metabolismo de la zidovudina, aumentando el área bajo la curva de zidovudina en un 74% (promedio de 28 a 173%) y la vida media en un 128% (promedio de 4 a 189%).
Ganciclovir: el uso concurrente con zidovudina, ha causado toxicidad hematológica severa, aún cuando la dosis de zidovudina fue reducida a 300 mg/día; se piensa que es el resultado de una toxicidad mielosupresora sinérgica, en vez de una interacción farmacológica; la administración concurrente debe ser usada con extrema precaución; parámetros hematológicos, como hemoglobina, hematocrito y recuento diferencial de células blancas deben ser monitoreados frecuentemente en todos los pacientes que reciban ganciclovir y zidovudina.
Otros medicamentos metabolizados por glucuronización hepática: como acetaminofeno, aspirina, benzodiacepinas, cimetidina, indometacina, morfina y sulfonamidas, pueden en teoría, competir con la zidovudina por el metabolismo y disminuir el clearance de zidovudina u otros medicamentos; esto incrementaría potencialmente el riesgo de toxicidad de la zidovudina u otros medicamentos.
Interferón alfa: puede ocurrir toxicidad hematológica con el uso concurrente, puede ser necesaria la reducción de la dosis o la discontinuación de uno o ambos medicamentos; parámetros hematológicos, como hemoglobina, hematocrito y recuento diferencial de células blancas deben ser monitoreados frecuentemente en todos los pacientes que reciban interferón alfa y zidovudina.

Fenitoína: ha habido diversos reportes de disminución de la concentración de fenitoína en plasma y un caso de aumento de la concentración de fenitoína en plasma con el uso concurrente; de todas maneras, un estudio de interacción farmacocinética no demostró efecto en la cinética de la fenitoína, pero se observó una disminución del 30% en el clearance de zidovudina con el uso concurrente.
Metadona: el uso concurrente puede aumentar el área bajo la curva de zidovudina.
Lamivudina: el uso concurrente puede aumentar el pico de concentración de zidovudina en plasma (Cmáx); sin embargo, el área bajo la curva y el clearance total de zidovudina no son alterados significativamente.
Rifampicina: el uso concurrente puede disminuir el área bajo la curva de zidovudina.
Probenecid: el uso concurrente inhibe la glucuronidación hepática y secreción de zidovudina a través de los túbulos renales, provocando un incremento en la concentración sérica y una prolongación en la vida media de eliminación, esto puede incrementar el riesgo de toxicidad o posiblemente permite una reducción en la dosis diaria de zidovudina, no obstante, una prueba pequeña observó una incidencia muy alta de rash en pacientes que recibían probenecid simultáneamente con zidovudina; también pueden observarse síntomas de resfrío, como mialgia, malestar y/o fiebre.
Ribavirina: estudios in vitro han mostrado que cuando se combinan ribavirina y zidovudina actúan como antagonistas, y no deberían usarse concurrentemente; la ribavirina inhibe la fosforilación de la zidovudina a la forma activa de trifosfato.
Ritonavir: su uso concomitante produjo una reducción de 25% del AUC de la zidovudina. No está justificada la modificación de la dosis de zidovudina en la coadministración con ritonavir.
Stavudina: los estudios in vitro detectaron un efecto antiviral antagonista entre stavudina y zidovudina a una concentración molar de 20 a 1 respectivamente; no se recomienda el uso concurrente.
Ácido valproico: puede aumentar la biodisponibilidad oral de la zidovudina al interferir con el primer paso de su metabolismo, se observó un aumento del área bajo la curva del 79% ± 61% y un aumento del área bajo la curva de la GAZT plasmática de un 22% ± 10% en el uso concurrente. Los pacientes que toman ambos medicamentos deberían ser monitoreados por un posible aumento de los efectos adversos relacionados con la zidovudina; el efecto de la zidovudina en la farmacocinética del ácido valproico no fue evaluado.

La relación riesgo/beneficio debería ser considerada cuando existen los siguientes problemas médicos:
- **Depresión de la médula ósea:** La zidovudina puede causar mielosupresión, empeorando cualquier anemia o granulocitopenia preexistente.
- **Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12:** Los pacientes con deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12 pueden ser más propensos a la anemia, ya que la zidovudina puede causar deterioro en la maduración de los eritrocitos, provocando una anemia macrocítica.
- **Deterioro de la función hepática:** Debido a que la zidovudina es metabolizada en el hígado a un metabolito inactivo, GAZT, la función hepática puede deteriorarse y provocar acumulación de zidovudina y un aumento en la

toxicidad.

-Hipersensibilidad a la zidovudina.

Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad:

Se administró oralmente zidovudina en tres niveles de dosificación a grupos separados de ratas y ratones (60 machos y 60 hembras en cada grupo). La dosis diaria simple inicial fue de 30, 60 y 120 mg/kg/día en ratones y 80, 220 y 600 mg/kg/día en ratas. La dosis en ratones fue reducida a 20, 30 y 40 mg/kg/día después de 90 días debido a la anemia relacionada al tratamiento, mientras que en ratas sólo se redujo la dosis más alta a 450 mg/kg/día en 91 días y luego a 300 mg/kg/día a los 279 días.

En ratones, a los que se administraron las dosis más altas se observaron 7 neoplasias vaginales de aparición tardía (después de 19 meses): 5 carcinomas de células escamosas no metastásicas, 1 papiloma de células escamosas y 1 pólipso escamoso. En un animal tratado con la mitad de la dosis se vio la aparición tardía del papiloma de células escamosas, en la vagina. A dosis menores no se encontraron tumores vaginales.

En ratas tratadas con dosis altas se observaron 2 apariciones tardías (después de 20 meses) de carcinoma de células vaginales escamosas no metastásicas. A dosis mas bajas o con la mitad de la dosis no se observaron tumores vaginales en ratas. No se observó ningún otro tumor relacionado a esta droga, ni por sexo ni por especie. A las dosis que se producen tumores en ratones y ratas, la exposición a la droga estimada (determinada por la AUC) fue de aproximadamente 3 veces (ratón) y 24 veces (rata) la exposición humana estimada a la dosis terapéutica recomendada de 100 mg cada 4 horas.

Se llevaron a cabo 2 estudios de carcinogénesis transplacentaria en ratones. En un estudio se administró zidovudina a dosis de 20 mg/kg/día o 40 mg/kg/día a partir del día 10 de la gestación hasta el parto y la lactancia, continuando la administración en la progenie por 24 meses posnacimiento. Las dosis de zidovudina empleadas en este estudio producen una exposición a la zidovudina de 3 veces la exposición humana estimada a la dosis recomendada. Se observó, después de 24 meses, un incremento de la incidencia de tumores vaginales, sin incremento en tumores en el hígado y el pulmón o cualquier otro órgano.

En el segundo estudio se administró zidovudina, a la dosis máxima tolerada de 12,5 mg/kg/día o 25 mg/kg/día, en ratones preñados desde el día 12 hasta el día 18 de gestación.

Hubo un incremento en el número de tumores en el pulmón, el hígado y en el aparato reproductor femenino, en la progenie de ratones que recibió las dosis más elevadas de zidovudina. No se conoce que tan predictivos son los resultados, en los seres humanos, de los estudios de carcinogenicidad que se han llevado a cabo en ratones.

La zidovudina ha demostrado ser mutagénica en un ensayo en células de linfoma de ratón 5178Y/TK⁺

La zidovudina resultó clastogénica en un ensayo citogenético en el que se usó un cultivo de linfocitos humanos. La zidovudina resultó negativa en un estudio citogenético en ratas que recibieron una dosis única; de todas maneras, resultó positivo en tests en micronúcleos de ratas y ratones, luego de dosis repetidas.

Embarazo:

La zidovudina atraviesa la placenta.

La tasa de transmisión de HIV de las mujeres embarazadas a sus hijos se demostró que ha disminuido en aquellas tratadas con zidovudina comparadas con aquellas tratadas con placebo. Un estudio al azar, doble ciego, con placebo fue realizado con mujeres embarazadas HIV positivas para evaluar la utilidad de la zidovudina en la prevención de la transmisión del HIV de las madres al feto y se dirigió a mujeres infectadas con HIV que hubiesen tenido una pequeña exposición previa o ninguna a zidovudina y cuyo conteo de células CD4 era entre 200 - 1.818 cél./mm³ (la media en grupos tratados: 560 cél./mm³).

En este estudio, se inició la terapia oral con zidovudina en las embarazadas, entre las semanas 14 y 34 de gestación (una media de 11 semanas de terapia), y durante el parto fue administrada zidovudina intravenosa. La terapia se continuó oralmente en los recién nacidos durante 6 semanas. El estudio demostró una incidencia reducida en el contagio de HIV de los recién nacidos en el grupo que recibió zidovudina; el riesgo estimado de contagio fue de 7.8% en el grupo que recibió zidovudina y 24.9% en el grupo placebo, lo que indica una reducción relativa del 68.7%. No hubo diferencias en los eventos adversos asociados al embarazo entre el grupo que recibió zidovudina y el que recibió placebo. Las anomalidades congénitas ocurrieron a tasas similares en ambos grupos. Las anomalidades fueron o bien problemas en la embriogénesis (previo a las 14 semanas) o fueron identificadas por ultrasonido antes o inmediatamente después del inicio del tratamiento con zidovudina. En este estudio no se evaluó ni la eficacia en la prevención del contagio materno - fetal en mujeres que hayan recibido terapias prolongadas de zidovudina previo al parto, ni la seguridad de la zidovudina en el primer trimestre de la madre o del feto. Un examen de 43 mujeres que tomaron zidovudina (300 a 1200 mg/día) durante varios estadios de embarazo, demostró que la zidovudina fue bien tolerada por las madres y no estuvo asociada con efectos teratogénicos, parto prematuro o peligros para el feto. En tres pequeños estudios hechos en mujeres que recibieron zidovudina durante su último trimestre de embarazo, se encontró que el pico de concentración en plasma y la vida media fueron similares a los valores reportados en adultos no embarazados, mientras que el volumen de distribución y clearance en plasma se vieron aumentados durante el embarazo en dos de los estudios. Se midieron concentraciones terapéuticas en plasma en los recién nacidos. También se midieron niveles terapéuticos en el fluido amniótico de un feto de 13 semanas de gestación; de todas maneras, la concentración de zidovudina en tejido (SNC) de este feto fue por debajo de la concentración antiviral efectiva.

Estudios en ratas y conejos que recibieron dosis orales de hasta 500 mg/kg por día no mostraron que la zidovudina sea teratogénica. Hubo un aumento en la incidencia de resorción fetal en ratas que recibieron 150 o 450 mg/kg de zidovudina por día, conejos que recibieron 500 mg/kg por día, y ratones que recibieron 0.25 mg/ml en el agua, produciendo concentraciones séricas de 0.12 µg/ml. En un experimento in vitro con oocitos fertilizados de ratón, la exposición a la zidovudina resultó en una reducción, dosis dependiente, de la formación del blastocisto. En ratas, 3000 mg/kg por día (lo que resulta en un pico de concentración plasmática de 350 veces el pico de concentración plasmática humana), causó una toxicidad materna marcada y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales. No se han visto efectos teratogénicos en este experimento a dosis de 600 mg/kg por día o menos.

Lactancia: la zidovudina se excreta en la leche materna humana. Se recomienda que las madres infectadas con HIV eviten amamantar a sus hijos, para evitar los riesgos de transmisión postnatal del HIV.

Pediátricas: la zidovudina ha sido estudiada en pacientes pediátricos infectados con HIV, con más de 3 meses de edad, que tenían síntomas relacionados al HIV o que fueron asintomáticos con valores de laboratorio anormales indicando inmunosupresión significativa relacionada al HIV.

La farmacocinética de la zidovudina en niños mayores de 3 meses de edad ha demostrado ser similar a la de los adultos. Los efectos colaterales vistos en los niños, incluyendo efectos hematológicos, fueron similares a los

observados en los adultos.

Gerítricas: no se han realizado estudios para determinar la seguridad y efectividad de la zidovudina en la población geriátrica.

Algunos reportes de experiencias clínicas no han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes ancianos y pacientes jóvenes. Como regla general, la elección de la dosis para un paciente anciano debe realizarse con precaución, teniendo en consideración la mayor frecuencia de disminuciones de las funciones hepáticas, renal y cardíaca y la presencia de enfermedades o tratamientos concomitantes.

Odontológicas: los efectos depresores de la médula ósea de la zidovudina pueden dar como resultado mayor incidencia de infecciones microbianas y cicatrizaciones retardadas.

Monitoreo de los pacientes:

Para realizar un buen control del paciente, son importantes las siguientes determinaciones (en algunos pacientes pueden necesitarse otras determinaciones, dependiendo de su condición):

- **Hemograma completo:** en pacientes HIV asintomáticos o que tienen síntomas tempranos, se recomienda mensualmente durante los primeros 3 meses, luego cada 3 meses, salvo que esté indicado por otras razones. Está recomendado al menos cada 2 semanas durante las primeras 8 semanas de tratamiento a fin de detectar anemia o granulocitopenia severa en pacientes con enfermedad HIV avanzada que toman zidovudina; después de los primeros 2 meses, si la zidovudina se tolera bien, la frecuencia del hemograma puede disminuirse a 1 vez cada 4 semanas. La disminución de la concentración de hemoglobina, puede producirse tan pronto como en 2 a 4 semanas después de comenzado el tratamiento, y la disminución pico de la hemoglobina se produce durante las primeras 4 a 6 semanas. La granulocitopenia generalmente se produce después de las 6 a 8 semanas, cuando se produce una anemia significativa (Hb <7.5 g/dL) y/o granulocitopenia significativa (recuento de granulocitos <750/mm³), puede ser necesario ajustar la dosis, interrumpir el tratamiento, transfusiones de sangre, o en algunos pacientes, tratamiento con eritropoyetina (eritropoyetina humana recombinante) o GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos). El tratamiento no se debe recomenzar hasta que no exista una evidente recuperación de la médula ósea; si se produce recuperación de la médula ósea luego de un ajuste de dosis, puede ser apropiado un incremento gradual en la dosis, dependiendo de los valores del hemograma y de la tolerancia del paciente; los pacientes deben estar informados sobre la importancia de realizarse recuentos sanguíneos seguidos durante el tratamiento.

- **Pruebas que evalúan la función hepática:** las pruebas que evalúan la función hepática, incluyendo AST (GOT), fosfatasas alcalina, ALT (GPT) y bilirrubina, deben realizarse periódicamente, ya que se han informado algunos casos de aumentos generalmente reversibles, durante la terapia con zidovudina; no obstante en dos estudios placebo controlados, la incidencia del aumento de las aminotransferasas entre los grupos placebo y los grupos de tratamiento, no fue estadísticamente significativa; el aumento en las pruebas que miden la función hepática, a menudo, puede estar relacionado con una reactivación del virus de la hepatitis o debido a la infección HIV misma.

REACCIONES ADVERSAS

Adultos: La frecuencia y severidad de efectos colaterales asociados a la terapia con zidovudina parece ser mayor en pacientes que han iniciado la terapéutica en estadios más avanzados de la enfermedad.

La siguiente tabla resume los efectos adversos que se observaron en pacientes que recibieron zidovudina como monoterapia:

Porcentaje (%) de pacientes con eventos adversos en la infección con VIH asintomática		
Evento Adverso	Zidovudina 500 mg/día (n:453)	Placebo (n:428)
Cuerpo en general:		
Astenia	8,6	5,8
Jaqueca	62,5	52,6
Malestar	53,2	44,9
Gastrointestinal:		
Anorexia	20,1	10,5
Constipación	6,4	3,5
Nauseas	51,4	29,9
Vómitos	17,2	9,8

Además de los efectos adversos listados anteriormente, otros eventos observados en estudios clínicos fueron: espasmos abdominales, dolor abdominal, artralgia, escalofríos, dispepsia, fatiga, hiperbilirrubinemia, insomnio, dolor músculo esquelético, mialgia y neuropatía.

Las alteraciones de laboratorio observadas en este estudio clínico fueron: anemia (1,1%-0,2%); granulocitopenia (1,8%-1,6%); trombocitopenia (0% - 0,5%); aumento de ALT (3,1 - 2,6%); aumento AST (1,9% - 1,6%), para zidovudina y placebo, respectivamente.

Pediátricos: En la siguiente tabla se listan los eventos adversos clínicos y signos físicos que se observaron con una frecuencia * 5% durante la terapia con lamivudina (4 mg/kg dos veces al día) más zidovudina (160 mg/m³ 3 veces al día) comparado con la terapia con didanosina en pacientes pediátricos vírgenes de tratamiento (menos de 56 días de terapia antiretroviral):

Efectos adversos clínicos y signos físicos (frecuencia 5%) en pacientes pediátricos		
Eventos Adversos	Lamivudina + Zidovudina (n:236)	Didanosina (n: 235)
Cuerpo en General: Fiebre	25 %	32%

Digestivos:		
Hepatomegalia	11%	11%
Nausea y vómitos	8%	7%
Diarrea	8%	6%
Estomatitis	6%	12%
Esplenomegalia	5%	8%
Respiratorios:		
Tos	15%	18%
Ronquera	7%	9%
Oído, nariz y garganta		
Síntomas y signos del oído	7%	6%
Congestión	8%	11%
Otros:		
Rash cutáneo	12%	14%
Linfoadenopatía	9%	11%

Las alteraciones de laboratorio observadas en pacientes pediátricos fueron: neutropenia (8% - 3%); anemia (4% - 2%); trombocitopenia (1% - 3%); aumento de ALT (3.1% - 2.6%); aumento de AST (0.9% - 1.6%); aumento de lipasa (3% - 3%); aumento de amilasa total (3% - 3%), para zidovudina más lamivudina y didanosina, respectivamente. Otros efectos adversos que se informaron en pacientes pediátricos que recibían Zidovudina 180 mg/m² cada 6 horas, fueron: falla cardíaca congestiva, disminución de reflejos, ECG anormal, edema, hematuria, dilatación ventricular izquierda, macrocitosis, nerviosismo/irritabilidad y pérdida de peso. Los efectos adversos observados en adultos, pueden ocurrir también en la población pediátrica.

Uso para la prevención de la transmisión materno-fetal del HIV: En un estudio clínico (al azar, doble ciego, con placebo) donde se administró zidovudina jarabe en neonatos (2 mg/kg) cada 6 horas, comenzando 12 horas después del nacimiento y durante 6 semanas, las experiencias adversas mas comúnmente informadas fueron: anemia (hemoglobina < 9,0 g/dl) y neutropenia (< 1000 células/mm³). El 22 % de los neonatos que recibieron zidovudina y el 12 % de los neonatos que recibieron placebo tuvieron anemia. La diferencia promedio en los valores de hemoglobina fue menor al 1.0 g/dL para los neonatos que recibieron zidovudina comparado a los que recibieron placebo.No hubo necesidad de realizar transfusiones de sangre y los valores de hemoglobina volvieron espontáneamente a la normalidad luego de seis semanas del fin de la terapia con zidovudina. La neutropenia fue informada con similar frecuencia en el grupo que recibió zidovudina (21%) y en el grupo que recibió placebo (27%). Las consecuencias a largo plazo de la administración de zidovudina son desconocidas.

Reacciones adversas observadas durante la práctica clínica: Los siguientes efectos adversos fueron informados durante el uso de zidovudina en la práctica clínica, los mismos fueron seleccionados sobre la base de su seriedad, su frecuencia de aparición, su potencial conexión causal con zidovudina o por la combinación de estos factores:

Cuerpo en general: Dolor de espalda, dolor en el pecho, síndrome gripal, dolor generalizado, redistribución/acumulación de la grasa corporal.

Sistema cardiovascular: Cardiomiopatía, síncope.

Sistema endocrino: Ginecomastia.

Ojos: Edema macular.

Sistema gastrointestinal: Constipación, disfagia, flatulencia, pigmentación de la mucosa oral, úlcera bucal.

General: Sensibilización de las reacciones incluyendo anafilaxia y angioedema, vasculitis.

Sistema hemático y linfático: Anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia con hipoplasia medular.

Tracto hepatobiliar y páncreas: Hepatitis, hepatomegalia con esteatosis, ictericia, acidosis láctica, pancreatitis.

Sistema músculo-esquelético: Aumento de CPK, aumento de LDH, espasmo muscular, miopatía y miositis con cambios patológicos, temblores, rabdomiólisis.

Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, depresión, vértigo, pérdida de la agudeza mental, manía, parestesia, convulsiones, somnolencia, mareos.

Sistema respiratorio: Tos, disnea, rinitis, sinusitis.

Piel: Cambios en la pigmentación de piel y uñas, prurito, rash, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, urticaria, sudor.

Sentidos especiales: Fotofobia, pérdida de la audición, disgeusia, ambliopía.

Urogenital: aumento de la frecuencia miccional, micción imperiosa.

SOBREDOSIS

Se han informado en pacientes pediátricos y adultos sobredosis agudas con zidovudina que involucraron exposiciones de hasta 50 gramos. Además de los efectos adversos que se listan a continuación, no se han asociado síntomas y signos específicos a la sobredosis aguda con zidovudina: fatiga, jaqueca, vómitos y alteraciones hematológicas ocasionales. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas permanentes. La hemodilísis y la diálisis peritoneal, parecen tener poco efecto en la remoción de zidovudina, mientras que aumentan la eliminación de su metabolito primario (GZDV).

ZIDOVUDINA FILAXIS, CAPSULAS ORALES DEBE CONSERVARSE ENTRE 15°C Y 25°C. PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.

ZIDOVUDINA FILAXIS JARABE, ZIDOVUDINA FILAXIS INYECTABLE DEBEN CONSERVARSE ENTRE 15°C Y 25°C. PROTEGER DE LA LUZ.

PRESENTACIONES

ZIDOVUDINA FILAXIS, cápsulas orales 100 mg x 50 y 100 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud, Certificado N°: 39.794.

ZIDOVUDINA FILAXIS, cápsulas orales 250 mg x 60 cápsulas.

ZIDOVUDINA FILAXIS JARABE, 10 mg/ml, 1 frasco x 240 ml.

ZIDOVUDINA FILAXIS INYECTABLE, 200 mg (20 ml) x 1 frasco ampolla.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud. Certificado N° 39.794.

<p>Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777</p>
--

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Ante cualquier consulta llamar al 0800-777-0018.

GP Pharm S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Carlos Donolo Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Octubre de 2005

