



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZIDOVUDINA ACCORD 100 mg cápsulas EFG
ZIDOVUDINA ACCORD 250 mg cápsulas EFG
ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg cápsulas EFG
ZIDOVUDINA ACCORD 50 mg / 5 ml Solución oral EFG
ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg Comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ZIDOVUDINA ACCORD 100 mg cápsulas EFG contiene:
Zidovudina (DCI) 100 mg.

ZIDOVUDINA ACCORD 250 mg cápsulas EFG contiene:
Zidovudina (DCI) 250 mg.

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg cápsulas EFG contiene:
Zidovudina (DCI) 300 mg.

ZIDOVUDINA ACCORD 50 mg / 5 ml Solución oral EFG contiene:
Zidovudina (DCI) 50 mg por cada 5 ml de solución.

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg Comprimidos EFG contiene:
Zidovudina (DCI) 300 mg.

Para excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

ZIDOVUDINA ACCORD 100 mg cápsulas EFG:
Cápsulas duras de gelatina con cuerpo y tapa de color verde opaco, rotuladas con el texto “ZIDOVUDINA 100” en la tapa y “COMBINO PHARM” en el cuerpo.

ZIDOVUDINA ACCORD 250 mg cápsulas EFG:
Cápsulas duras de gelatina con cuerpo y tapa de color blanco, rotuladas con el texto “ZIDOVUDINA 250” en la tapa y “COMBINO PHARM” en el cuerpo.

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg cápsulas EFG:
Cápsulas duras de gelatina con cuerpo y tapa de color amarillo opaco, rotuladas con el texto “ZIDOVUDINA 300” en la tapa y “COMBINO PHARM” en el cuerpo.

ZIDOVUDINA ACCORD 50 mg / 5 ml Solución oral EFG:
Solución oral transparente prácticamente incolora o ligeramente amarilla y con olor a fresa.

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg Comprimidos EFG:
Comprimidos blancos, circulares, biconvexos.

CORREO ELECTRÓNICO

sugerencias_ft@aemps.es

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<https://cima.aemps.es>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Las formulaciones de administración oral de Zidovudina están indicadas, en combinación con otros agentes antirretrovirales (excepto cuando se utilicen en mujeres embarazadas), para el tratamiento de la infección producida por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y niños. Zidovudina en monoterapia está indicado en mujeres embarazadas VIH positivas (con más de 14 semanas de gestación) y en sus hijos recién nacidos para profilaxis primaria de la transmisión materno-fetal del VIH-1.

4.2. Posología y forma de administración

Dosis en adultos:

La dosis usual recomendada de Zidovudina en combinación con otros agentes antirretrovirales es de 500 ó 600 mg/día divididos en dos o tres dosis. No se ha demostrado la eficacia de dosis de Zidovudina inferiores a 1000 mg/día para el tratamiento o prevención de alteraciones neurológicas relacionadas con el VIH.

Dosis en niños:

3 meses-12 años:

La dosis recomendada de Zidovudina es de 360 a 480 mg/m² al día, divididos en 3 ó 4 dosis en combinación con otros agentes antirretrovirales. Se desconoce la eficacia de dosis inferiores a 720 mg/m² al día (180 mg/m² cada seis horas) para el tratamiento o prevención de alteración neurológica asociada con el VIH. La dosis máxima no debe superar los 200 mg cada 6 horas.

<3 meses:

Los datos limitados de los que se dispone, resultan insuficientes para proponer recomendaciones de dosis específicas (Véase a continuación – Dosis en la prevención de la transmisión materno-fetal y Propiedades farmacocinéticas).

Dosis en la prevención de la transmisión materno-fetal:

Aunque no se ha identificado la posología óptima, el siguiente régimen de dosificación ha demostrado ser eficaz. Las mujeres embarazadas (de más de 14 semanas de gestación) deberán recibir 500 mg/día por vía oral (100 mg cinco 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 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 niños recién nacidos deberán recibir 2 mg/kg de peso corporal por vía oral cada 6 horas empezando en las 12 horas siguientes al nacimiento y continuando hasta las 6 semanas de edad. Los niños que no puedan recibir la dosificación por vía oral deberán recibir Zidovudina por vía intravenosa a 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 el tratamiento por vía oral.

Ajustes de dosis en pacientes con reacciones adversas hematológicas:

Se puede precisar una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento con Zidovudina en pacientes cuyos niveles de hemoglobina disminuyan a valores entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) y 9 g/dl (5,59 mmol/l), o cuyos recuentos de neutrófilos disminuyan a valores entre $0,75 \times 10^9/l$ y $1,0 \times 10^9/l$ (véanse las secciones de Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Dosis en ancianos:

No se ha estudiado la farmacocinética de zidovudina en pacientes de más de 65 años y no se dispone de datos específicos. Sin embargo, dado que se aconseja tener un cuidado especial en este grupo de pacientes a causa de cambios relacionados con la edad como disminución de la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos, se recomienda un control adecuado de estos pacientes antes y durante el uso de Zidovudina.

Dosis en caso de alteración renal:

En pacientes con alteración renal grave, el aclaramiento aparente de zidovudina tras la administración oral de zidovudina fue de, aproximadamente, el 50% del valor obtenido en individuos sanos con función renal normal. Por lo tanto, se recomienda una reducción de dosis de 300-400 mg al día para pacientes con alteración renal grave con un aclaramiento de creatinina ≤ 10 ml/min. Los parámetros hematológicos y la respuesta clínica pueden influir sobre la necesidad de un ajuste de dosis posterior.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no tienen efecto significativo sobre la eliminación de zidovudina, mientras que la eliminación del metabolito glucurónico se ve aumentada.

Dosis en caso de alteración hepática:

Los datos de pacientes con cirrosis sugieren la posible acumulación de zidovudina en pacientes con alteración hepática debido a una disminución de la glucuronidación. Puede ser necesario ajustar la dosis pero, dado que sólo se dispone de datos limitados, no se pueden realizar por el momento recomendaciones precisas. Si no fuera factible la monitorización de los niveles plasmáticos de zidovudina el médico necesitará controlar los signos de intolerancia y ajustar la dosis y/o aumentar el intervalo entre dosis según sea apropiado.

4.3. Contraindicaciones

Las formulaciones orales de Zidovudina están contraindicadas en pacientes con conocida hipersensibilidad a zidovudina o a cualquiera de los componentes de las formulaciones.

Las formulaciones orales de Zidovudina no se deben administrar a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (menos de $0,75 \times 10^9/l$), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menos de 7,5 g/dl ó 4,65 mmol/litro).

Zidovudina está contraindicada en 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.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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



neoplasias. Aunque ha demostrado reducir el riesgo de infecciones oportunistas, se dispone de datos limitados sobre su influencia en el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos que se encuentran disponibles de pacientes tratados por infección avanzada por VIH indican que el riesgo de desarrollo de linfomas es consistente con el observado en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en pacientes con enfermedad inicial por VIH sometidos a tratamiento a largo plazo.

Zidovudina debe administrarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de pacientes con infección por VIH o SIDA. Para realizar un tratamiento adecuado se requiere el acceso a equipos adecuados, por ejemplo poder realizar si fuera necesario monitorizaciones hematológicas, incluyendo determinación de la carga viral, de linfocitos CD4+ y transfusiones sanguíneas.

Reacciones adversas hematológicas: En pacientes tratados con Zidovudina, puede aparecer anemia (normalmente no se observa antes de las primeras seis semanas de tratamiento con Zidovudina, aunque ocasionalmente ocurre antes), neutropenia (normalmente no se observa antes de las primeras cuatro semanas de tratamiento aunque en algunas ocasiones ocurre antes) y leucopenia (normalmente secundaria a la neutropenia). Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas (1200-1500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por VIH.

Los parámetros hematológicos se deben controlar cuidadosamente. Para pacientes con enfermedad avanzada sintomática por VIH, generalmente es recomendable hacer análisis de sangre al menos cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y después, por lo menos, una vez al mes. En pacientes con enfermedad inicial por VIH (en los que la función medular está conservada), son poco frecuentes las reacciones adversas hematológicas. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menos frecuencia, por ejemplo cada 1-3 meses.

Si el nivel de hemoglobina disminuye a valores entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) y 9 g/dl (5,59 mmol/l), o el recuento de neutrófilos disminuye a valores entre $0,75 \times 10^9/l$ y $1,0 \times 10^9/l$, se puede reducir la dosis diaria hasta que sea evidente la recuperación de la médula ósea; de forma alternativa, se puede favorecer la recuperación mediante una breve interrupción (2-4 semanas) del tratamiento con Zidovudina. La recuperación medular normalmente se observa en el espacio de 2 semanas después de las cuales se puede volver a iniciar el tratamiento con Zidovudina a una dosis reducida. En pacientes con anemia importante, los ajustes de dosis no eliminan necesariamente la necesidad de transfusiones (véase la sección de Contraindicaciones).

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis: con el uso de análogos de nucleósidos, se han comunicado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia) normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática. Se debe interrumpir el tratamiento con análogos de nucleósidos si se elevan rápidamente los niveles de aminotransferasa, si aparece hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. (Véase la sección de Reacciones Adversas).

Se debe tener precaución al administrar análogos de nucleósidos a cualquier paciente, (en especial a las mujeres obesas), con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática. Debe realizarse un estrecho seguimiento de tales pacientes.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo que supone la automedicación conjunta (véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).



Los pacientes deben ser advertidos de que no se ha demostrado que el tratamiento con Zidovudina prevenga la transmisión de VIH a otras personas a través del contacto sexual o contaminación sanguínea.

Uso en Ancianos y en Pacientes con Alteración Renal o Hepática: véase Posología y forma de administración.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Zidovudina se elimina principalmente por conjugación hepática en forma de un metabolito glucuronizado inactivo. Los fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo hepático especialmente a través de glucuronidación, pueden potencialmente inhibir el metabolismo de zidovudina. Las interacciones que se relacionan a continuación no deben ser consideradas exhaustivas, aunque son representativas del tipo de sustancias con las que se debe tener especial precaución.

Datos limitados sugieren que la administración conjunta de zidovudina y rifampicina disminuye el AUC de zidovudina en un $48\% \pm 34\%$. Sin embargo, se desconoce el significado clínico de este hecho.

Datos limitados sugieren que el probenecid aumenta la semivida y el área bajo la curva de la concentración plasmática de zidovudina al disminuir la glucuronidación. La excreción renal del glucurónido (y posiblemente de Zidovudina) se reduce en presencia de probenecid.

Se observó un modesto incremento en el valor de C_{max} (28%) para zidovudina al administrarse con lamivudina, sin embargo, la exposición general (AUC) no se vio alterada de forma significativa. Zidovudina carece de efecto sobre la farmacocinética de lamivudina.

Existen informes sobre los bajos niveles sanguíneos de fenitoina en algunos pacientes tratados con Zidovudina, mientras que en un paciente se detectó un nivel elevado. Estas observaciones sugieren que los niveles sanguíneos de fenitoina deben controlarse cuidadosamente en pacientes que reciban ambos fármacos.

En un estudio farmacocinético, la administración conjunta de zidovudina y atovaquona, mostró una disminución del aclaramiento oral de zidovudina que condujo a un incremento del $35\% \pm 23\%$ en el AUC de zidovudina en plasma. Se desconoce el significado clínico de este hecho a causa de los datos limitados de los que se dispone.

Se ha demostrado que, cuando se administran ácido valpróico o metadona con zidovudina, se incrementa el AUC y disminuye el aclaramiento. Al disponerse sólo de datos limitados, se desconoce el significado clínico.

Otros fármacos incluyendo, pero no solo aspirina, codeína, morfina, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina pueden también alterar el metabolismo de la Zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar dichas sustancias, particularmente en tratamiento crónico combinadas con Zidovudina.

Zidovudina administrado en combinación tanto con ribavirina como con estavudina, resultan antagónicos entre sí *in vitro*. Debe evitarse el uso de cualquiera de estos fármacos con Zidovudina.

El tratamiento simultáneo, especialmente la terapia aguda, con fármacos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (dapsona, pentamidina sistémica, anfotericina, pirimetamina, cotrimoxazol, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorrubicina) pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas a Zidovudina. Si es necesario el tratamiento conjunto con cualquiera de estos fármacos, se deberá tener precaución especial y se controlará la función renal y los parámetros hematológicos, y, si es necesario, se reducirá la dosis de uno o más fármacos.

Los pacientes tratados con Zidovudina pueden continuar experimentando infecciones oportunistas, por lo tanto se deberá considerar una terapia profiláctica antimicrobiana. La profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los datos limitados de los ensayos clínicos no indican un riesgo significativamente aumentado de reacciones adversas a Zidovudina con estos fármacos.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo:

El uso de Zidovudina en mujeres embarazadas de más de 14 semanas de gestación, con el tratamiento subsiguiente a sus niños recién nacidos, ha demostrado reducir de forma significativa la incidencia de transmisión materno-fetal de VIH en base a cultivos virales en niños.

Los resultados del estudio pivotal de USA controlado con placebo indicaron que Zidovudina reducía la transmisión materno-fetal en, aproximadamente, un 70%. En este estudio los hijos recién nacidos cuyas madres tuvieron recuentos de células CD4+ de 200 a 1818/mm³ (media 560/mm³) y que empezaron el tratamiento entre las semanas 14 y 34 de gestación sin indicaciones clínicas para el tratamiento con Zidovudina, recibieron Zidovudina hasta las 6 semanas de edad.

La decisión de reducir el riesgo de transmisión materno-fetal del VIH se debe basar en el equilibrio de los beneficios y el riesgo potenciales. Las embarazadas que consideren el uso de Zidovudina durante el embarazo para la prevención de la transmisión del VIH a sus hijos, deben ser informadas de que la transmisión todavía puede ocurrir en algunos casos a pesar del tratamiento.

Se desconoce la eficacia de zidovudina para reducir la transmisión materno-fetal en mujeres previamente sometidas a un tratamiento prolongado con zidovudina u otros agentes antirretrovirales o en mujeres infectadas con cepas de VIH con sensibilidad reducida a zidovudina.

No se sabe si existen otras consecuencias a largo plazo de la exposición *in utero* y del niño a Zidovudina. En base a los hallazgos de carcinogenicidad/mutagenicidad en animales, no se puede excluir un riesgo de carcinogenicidad en humanos (véase la sección Datos preclínicos de seguridad). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos con respecto tanto a niños infectados como no infectados expuestos a Zidovudina. De todas formas, las embarazadas que consideren la utilización de Zidovudina durante el embarazo deben ser conscientes de estos hallazgos.

Dada la existencia de datos limitados sobre el uso general de Zidovudina en el embarazo, ésta debe utilizarse antes de la semana 14 de gestación sólo cuando el potencial beneficio para la madre supere el riesgo para el feto. Estudios en ratas y conejas preñadas tratadas con zidovudina por vía oral a niveles de dosis de 450 y 500 mg/kg/día respectivamente durante la fase principal de la organogénesis no han revelado evidencia de teratogenicidad. Hubo, sin embargo, un incremento estadísticamente significativo en las resorciones fetales en ratas tratadas con 150 - 450 mg/kg/día y en conejas tratadas con 500 mg/kg/día.

En otro estudio, informado posteriormente, se vio que en ratas tratadas con 3000 mg/kg/día, dosis muy cercana a la dosis letal media por vía oral (3683 mg/kg), originó una marcada toxicidad en la madre y un incremento en la incidencia de malformaciones fetales. No se tuvo evidencia de teratogenicidad en este estudio a las dosis más bajas estudiadas (600 mg/kg/día o inferiores).

Fertilidad:

Zidovudina no produjo ninguna alteración en la fertilidad de ratas machos o hembras a las que se administraron dosis orales de hasta 450 mg/kg/día. No se dispone de datos sobre el efecto de Zidovudina sobre la fertilidad de la mujer. En el hombre, Zidovudina no ha mostrado tener efecto sobre la cantidad, morfología o motilidad del esperma.

Lactancia:

Algunos profesionales sanitarios recomiendan que las mujeres infectadas con el VIH no amamenten a sus hijos para evitar la transmisión del VIH. Tras la administración de una dosis única de 200 mg de zidovudina a mujeres infectadas con el VIH, la concentración media de zidovudina en la leche humana y en el suero fue similar. Por lo tanto, dado que el fármaco y el virus pasan a la leche, se recomienda que las madres que estén tomando Zidovudina no amamenten a sus hijos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios que investiguen el efecto de Zidovudina sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Es más, no se puede predecir un efecto en detrimento de tales actividades, a partir de la farmacología del producto. No obstante, se deberá tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de efectos adversos de Zidovudina cuando se considere la capacidad para conducir y utilizar maquinaria del paciente.

4.8. Reacciones adversas

El perfil de reacciones adversas parece similar en niños y en adultos. Las reacciones adversas más graves incluyen: anemia (puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas reacciones ocurrieron con más frecuencia a las dosis más altas (1200 a 1500 mg/día), en los pacientes con la enfermedad avanzada por VIH (especialmente cuando la función de la médula ósea es escasa antes del tratamiento) y particularmente en pacientes con un recuento de células CD4+ inferior a 100/mm³. Puede ser necesaria la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La incidencia de neutropenia se incrementó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B₁₂ fueron bajos al comenzar la terapia con Zidovudina.

Con el uso de análogos de nucleósidos se han comunicado casos de acidosis láctica, normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática.

Los siguientes efectos han sido comunicados en pacientes tratados con Zidovudina. Pueden ocurrir también como parte del proceso de la enfermedad o estar relacionados con otros fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad por VIH. La relación entre estos efectos y el empleo de Zidovudina es difícil de evaluar, particularmente en situaciones médicamente complicadas que caracterizan una infección avanzada por VIH. Puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con Zidovudina para controlar estas alteraciones:

Tracto gastrointestinal:

Náuseas, vómitos, pigmentación de la mucosa oral, dolor abdominal, dispepsia, anorexia, diarrea, flatulencia.

Hematológicas:

Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia con hipoplasia medular.



Hígado/páncreas:

Alteraciones hepáticas como hepatomegalia grave con esteatosis, elevación de los niveles en sangre de enzimas hepáticas y bilirrubina, pancreatitis.

Metabólicas/endocrinas:

Acidosis láctica en ausencia de hipoxemia.

Musculoesqueléticas:

Mialgia, miopatía.

Neurológicas/psiquiatría:

Dolor de cabeza, mareos, insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones, ansiedad, depresión.

Tracto respiratorio:

Disnea, tos.

Piel:

Pigmentación de uñas y piel, erupción, urticaria, prurito, sudoración.

Varias:

Micción frecuente, alteración del gusto, fiebre, malestar, dolor generalizado, escalofríos, dolor en el pecho, síndrome gripal, ginecomastia, astenia.

Los datos disponibles procedentes de estudios controlados con placebo y abiertos indican que la incidencia de náuseas y otros efectos adversos clínicos frecuentemente informados, disminuye con el tiempo durante las primeras semanas de tratamiento con Zidovudina.

Reacciones adversas con Zidovudina en la prevención de la transmisión materno-fetal:

En un estudio controlado por placebo, las anomalías en las pruebas de laboratorio y los efectos clínicos adversos en general fueron similares para las mujeres tratadas con Zidovudina y para los grupos de placebo. Sin embargo, hubo una tendencia a la aparición de anemia leve y moderada, observada más frecuentemente antes del parto en las mujeres tratadas con zidovudina.

En el mismo ensayo, las concentraciones de hemoglobina en niños expuestos a Zidovudina para esta indicación fueron marginalmente menores a las de los niños en el grupo de placebo, no precisándose transfusión. La anemia se resolvió en las seis semanas siguientes a la terminación de la terapia con Zidovudina. Otros efectos adversos clínicos y alteraciones en los ensayos de laboratorio fueron similares en los grupos de Zidovudina y de placebo. Las consecuencias a largo plazo de la exposición *in utero* y en lactantes de Zidovudina son desconocidas aún.

4.9. Sobredosificación

Síntomas y signos:

No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con zidovudina aparte de los enumerados como efectos indeseables, es decir fatiga, dolor de cabeza, vómitos e informes ocasionales de alteraciones hematológicas. Tras la comunicación de que un paciente había tomado una cantidad inespecífica de zidovudina, con niveles en sangre que se correspondían con una sobredosis



superior a 17 g, no se identificaron, sin embargo, secuelas clínicas, bioquímicas o hematológicas a corto plazo.

Tratamiento:

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para determinar la toxicidad (véase la sección de Reacciones Adversas) y se les administrará el tratamiento de apoyo necesario.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto limitado sobre la eliminación de zidovudina, sin embargo favorecen la eliminación del metabolito glucurónico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Modo de acción:

Zidovudina es un agente antiviral muy activo *in vitro* frente a los retrovirus, incluyendo el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La fosforilación de zidovudina al derivado monofosfato (MP) es catalizada por la timidina kinasa celular tanto en células infectadas como en células sanas. El paso de monofosfato a difosfato de zidovudina está catalizado por la timidilato kinasa celular y la formación del trifosfato (TP) por kinasas no específicas. El derivado (TP) actúa como sustrato e inhibidor de la transcriptasa inversa del virus, quedando bloqueada la formación del DNA proviral por incorporación de la zidovudina-MP a la cadena y posterior terminación de la misma.

El efecto competitivo que ejerce la zidovudina-TP sobre la transcriptasa inversa del VIH es unas cien veces mayor que para la α DNA polimerasa celular.

Virología clínica:

Se está investigando la relación entre la susceptibilidad *in vitro* del VIH a zidovudina, y la respuesta clínica al tratamiento. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido normalizadas, por tanto, los resultados pueden variar según la metodología utilizada. Se ha registrado una reducida sensibilidad *in vitro* a zidovudina para aislados de VIH de pacientes que han recibido ciclos prolongados de tratamiento con Zidovudina. La información disponible indica que, en caso de enfermedad inicial por VIH, la frecuencia y grado de reducción de la sensibilidad *in vitro* es notablemente menor que en la enfermedad avanzada.

La reducción de la sensibilidad con la aparición de cepas resistentes a zidovudina limita clínicamente la utilidad de la monoterapia con zidovudina. En los ensayos clínicos, los datos correspondientes a los parámetros de eficacia clínica indican que zidovudina, especialmente en combinación con lamivudina, y también con didanosina o zalcitabina, da lugar a una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad. La adición de un inhibidor de la proteasa a una combinación de zidovudina y lamivudina, ha demostrado aportar un beneficio adicional retrasando la progresión de la enfermedad y mejorando la supervivencia en comparación con la combinación doble.

Se está investigando la eficacia antiviral *in-vitro* de combinaciones de agentes antirretrovirales. Estudios clínicos e *in-vitro* de zidovudina en combinación con lamivudina, indican que aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a lamivudina. Además, existe evidencia clínica de que la combinación de zidovudina con lamivudina



retrasa la aparición de resistencia a zidovudina en pacientes que reciben por primera vez tratamiento antirretroviral. En algunos estudios *in vitro*, zidovudina ha demostrado actuar aditiva o sinérgicamente con una serie de agentes anti-VIH como lamivudina, didanosina e interferón alfa, inhibiendo la replicación del VIH en cultivo celular. Sin embargo, los estudios *in vitro* indican que combinaciones triples de análogos de nucleósido o de dos análogos de nucleósido y un inhibidor de la proteasa son más eficaces en la inhibición de efectos citopáticos inducidos por el VIH-1 que las combinaciones de uno o de dos fármacos.

Se ha demostrado que Zidovudina es eficaz en la reducción de la incidencia de transmisión materno-fetal del VIH-1 (tasa de infección del 23% para placebo frente al 8% para zidovudina), cuando se administra a mujeres embarazadas VIH-positivas (de más de 14 semanas de gestación) y a sus hijos recién nacidos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética en adultos:

Zidovudina presenta una buena absorción intestinal con una biodisponibilidad del 60 - 70% para todas las dosis estudiadas. De un estudio en Fase I, la media de la concentración plasmática máxima en estado de equilibrio (C^{ss}_{max}) y de la concentración plasmática mínima en estado de equilibrio (C^{ss}_{min}) presenta valores de 7,1 y 0,4 microMolar (μM) respectivamente (ó 1,9 y 0,1 microgramos (μg)/ml), después de la administración oral de dosis de 5 mg/kg de Zidovudina (en solución) cada 4 horas. A partir de un estudio de bioequivalencia, se vió que los niveles medios de C^{ss}_{max} y C^{ss}_{min} tras la administración por vía oral de Zidovudina cápsulas cada 4 horas, a una dosis normalizada a 200 mg, fueron de 4,5 μM (ó 1,2 μg /ml) y 0,4 μM (ó 0,1 μg /ml) respectivamente.

En estudios realizados con Zidovudina administrado por vía intravenosa, el valor de semivida plasmática terminal fue 1,1 horas, el aclaramiento medio corporal total fue de 27,1 ml/min/kg y el volumen de distribución aparente fue 1,6 litros/kg. La secreción tubular fue significativa como se deduce del valor del aclaramiento renal de la zidovudina que excede ampliamente el aclaramiento de creatinina.

El principal metabolito de zidovudina en plasma y orina es el derivado 5'-glucurónido, siendo el 50-80% de la dosis eliminada por excreción renal. Se ha identificado 3'-amino-3'-deoxitimidina (AMT) como un metabolito de zidovudina tras la administración intravenosa. Los datos farmacocinéticos de zidovudina en pacientes con alteración renal o hepática son limitados, (véase Posología y forma de administración). No se dispone de datos específicos sobre la farmacocinética de zidovudina en ancianos.

Farmacocinética en niños:

En niños mayores de 5-6 meses el perfil farmacocinético de zidovudina es similar al de los adultos. Zidovudina presenta una buena absorción intestinal. La biodisponibilidad fue del 60-74% a todos los niveles estudiados, con una media del 65%. Las C^{ss}_{max} fueron 4,45 μM (1,19 μg /ml) después de la administración de una dosis de 120 mg de Zidovudina (en solución)/ m^2 y 7,7 μM (2,06 μg /ml) con dosis de 180 mg/ m^2 de área de superficie corporal. La administración a niños de dosis de 180 mg/ m^2 cuatro veces al día dió lugar a una exposición sistémica similar (AUC a las 24 horas: 40,0 hr. μM ó 10,7 hr. μg /ml) al de dosis de 200 mg, seis veces al día en adultos (40,7 hr. μM ó 10,9 hr. μg /ml).

Después de la administración intravenosa, la semivida plasmática terminal y el aclaramiento corporal total fueron 1,5 horas y 30,9 ml/min/kg respectivamente. El principal metabolito es el 5'-glucurónido. Después de la administración intravenosa, el 29% de la dosis administrada se recuperó inalterada en orina y el 45% se excretó como derivado glucurónido. La secreción tubular fue significativa como se deduce del valor del aclaramiento renal de zidovudina que excede ampliamente el aclaramiento de creatinina.



Los datos disponibles sobre farmacocinética en neonatos y en niños pequeños, indican que la glucuronidación de zidovudina es reducida con un consecuente incremento de la biodisponibilidad, reducción del aclaramiento y una semivida más larga en niños menores de 14 días aunque, posteriormente, la farmacocinética es similar a la registrada en adultos.

Farmacocinética en el embarazo:

Se ha investigado la farmacocinética de zidovudina en un estudio con ocho mujeres durante el tercer trimestre del embarazo. A medida que avanzaba la gestación, no se observó acumulación del fármaco. La farmacocinética de zidovudina resultó similar a la de mujeres adultas no embarazadas. En concordancia con la transmisión pasiva del fármaco a través de la placenta, las concentraciones de zidovudina en el plasma del niño al nacer fueron básicamente iguales a las del plasma materno en el parto.

Distribución:

En adultos, la media de la relación de la concentración de zidovudina en el líquido cefalorraquídeo/plasma fue 0,5 aproximadamente, una vez transcurridas de 2 a 4 horas después de la administración de la dosis. Los datos indican que Zidovudina atraviesa la placenta y que aparece en el líquido amniótico y sangre fetal. También se ha detectado zidovudina en el semen y en la leche.

En niños, la media de la relación de la concentración de zidovudina en el líquido cefalorraquídeo/plasma, osciló entre 0,52-0,85, determinada transcurridas 0,5 - 4 horas después de la administración de la dosis por vía oral con un valor de 0,87 durante el tratamiento intravenoso 1-5 horas después de una infusión de 1 hora. Durante la infusión intravenosa continua la media de la relación de la concentración en el líquido cefalorraquídeo/plasma en el estado de equilibrio fue de 0,24.

La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (34 a 38%) y no se han previsto interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

MUTAGENICIDAD

No se ha observado mutagenicidad en el Test de Ames. Sin embargo, zidovudina fue débilmente mutagénica en la prueba del linfoma celular del ratón y positiva en las pruebas de transformación celular *in vitro*. Se observaron efectos clastogénicos en un estudio *in vitro*, en linfocitos humanos y en estudios de micronúcleos *in vivo* con dosis repetidas por vía oral en ratas y ratones. Un estudio citogenético *in vivo* en ratas no mostró lesión cromosómica. Un estudio de los linfocitos de la sangre periférica de once pacientes con SIDA mostró una mayor frecuencia de lesión cromosómica en aquellos que habían recibido Zidovudina, en comparación con los que no lo habían recibido. No está claro el significado clínico de estos hallazgos.

Carcinogenicidad:

En los estudios de carcinogenicidad con zidovudina por vía oral en ratones y ratas, se observaron tumores del epitelio vaginal de aparición tardía. Un estudio posterior de carcinogenicidad intravaginal confirmó la hipótesis de que los tumores vaginales se debían a la exposición local a largo plazo del epitelio vaginal del roedor a concentraciones elevadas de zidovudina no metabolizada en orina. No se observaron otros tumores relacionados con el fármaco en ninguno de los dos sexos de ninguna de las dos especies.

Se han realizado además dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones. En uno de los estudios, realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de US, se administró zidovudina a las dosis máximas toleradas a ratones desde el día 12 al 18 de la gestación. Un año después del nacimiento, hubo un incremento en la incidencia de tumores en el pulmón, hígado y aparato reproductor femenino de la



descendencia expuesta al nivel de dosis más elevado (420 mg/kg de peso corporal al final de la gestación).

En un segundo estudio, se administró zidovudina a dosis de hasta 40 mg/kg a los ratones durante 24 meses, comenzando la exposición en periodo prenatal en el día 10 de la gestación. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a tumores del epitelio vaginal de aparición tardía, cuya incidencia y tiempo de aparición fueron similares a los del estudio estándar de carcinogenicidad por vía oral. Por lo tanto, el segundo estudio no evidenció el hecho de que zidovudina actuara como un carcinógeno transplacentario.

Se concluye que los datos de toxicidad transplacentaria procedentes del primer estudio representan un riesgo hipotético, mientras que la reducción del riesgo de transmisión materno-fetal del VIH al niño no infectado por el uso de zidovudina durante el embarazo ha sido ampliamente probado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

ZIDOVUDINA ACCORD 100 mg, 250 mg y 300 mg cápsulas contienen:

Almidón de maíz, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón y estearato magnésico.

ZIDOVUDINA ACCORD 50 mg/5 ml Solución oral contiene:

Jarabe de glucosa hidrogenado, glicerol, ácido cítrico, benzoato sódico, sacarina sódica, aroma de fresa y agua purificada.

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg Comprimidos contiene:

Celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato sódico estearato de magnesio y dióxido de titanio.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Período de validez

ZIDOVUDINA ACCORD 100 mg, 250 mg y 300 mg cápsulas: 3 años

ZIDOVUDINA ACCORD 50 mg/5 ml Solución oral:

Período de validez: 2 años

Período de validez después de abrir el envase: 28 días

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg Comprimidos: 2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

ZIDOVUDINA ACCORD 100, 250 y 300 mg cápsulas:

No requieren condiciones especiales de conservación.

ZIDOVUDINA ACCORD 50 mg/5 ml Solución oral:

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg Comprimidos:
Conservar protegido de la luz y a temperatura no superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

ZIDOVUDINA ACCORD 100 mg cápsulas EFG:
- envase de 100 cápsulas en blíster **PVC-PVdC/Al.**

ZIDOVUDINA ACCORD 250 mg cápsulas EFG:
- envase de 40 cápsulas en blíster **PVC-PVdC/Al.**
- envase clínico de 300 cápsulas en blíster **PVC-PVdC/Al.**

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg cápsulas EFG:
- envase de 60 cápsulas en blíster **PVC-PVdC/Al.**
- envase clínico de 300 cápsulas en blíster **PVC-PVdC/Al.**

ZIDOVUDINA ACCORD 50 mg/5 ml Solución oral EFG:
- envase PET topacio de 200 ml. El envase contiene una jeringa dosificadora de 10 ml que debe ser ajustada al frasco para permitir una correcta dosificación.

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg Comprimidos EFG:
- envase normal de 60 comprimidos en blister PVC/Al
- envase clínico de 300 comprimidos en blister PVC/Al

6.6. Instrucciones de uso / manipulación

No se requieren instrucciones especiales en la presentación de cápsulas.
No se requieren instrucciones especiales en la presentación de comprimidos.

Solución oral:

1. Quitar el tapón metálico del frasco.
2. Ajustar el adaptador de plástico al cuello del frasco.
3. Insertar la jeringa al adaptador.
4. Colocar el frasco en posición invertida.
5. Tirar el émbolo de la jeringa hacia fuera hasta retirar el volumen correcto.
6. Colocar el frasco en su posición original y quitar la jeringa del adaptador.
7. Cerrar bien el frasco con el tapón de plástico que se incluye.
8. Administrar la dosis.
9. Aclarar la jeringa con agua limpia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center. Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est, 6ª planta.

08039, Barcelona (España)

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ZIDOVUDINA ACCORD 100 mg cápsulas EFG: 60.926

ZIDOVUDINA ACCORD 250 mg cápsulas EFG: 60.925

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg cápsulas EFG:62.758

ZIDOVUDINA ACCORD 50 mg/5 ml Solución oral EFG: 64.213

ZIDOVUDINA ACCORD 300 mg Comprimidos EFG: 64.212

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

Febrero 1996.

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2002.