

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zidovudina Accord 50 mg/5 ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml de solución oral contiene 50 mg de zidovudina

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada 5 ml de solución oral contiene 3200 mg de jarabe de glucosa hidrogenado (E-965) y 20 g de Glicerol
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral transparente prácticamente incolora o ligeramente amarilla y con olor a fresa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Las formulaciones orales 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

Zidovudina debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Adultos y adolescentes de al menos 30 kg de peso

La dosis normal recomendada de Zidovudina en combinación con otros agentes antirretrovirales es de 250 ó 300 mg dos veces al día.

Población pediátrica

Niños que pesen entre 9 y 30 kg:

La dosis recomendada de Zidovudina es 9 mg/kg dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales. La dosis máxima no debe superar los 300 mg dos veces al día.

Niños que pesen entre 4 y 9 kg

La dosis recomendada de Zidovudina es 12 mg/kg dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Los datos disponibles, resultan insuficientes para proponer recomendaciones posológicas en niños con un peso inferior a 4 kg (ver a continuación - transmisión materno-fetal y sección 5.2).

Prevención de la transmisión materno-fetal

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. (por Ej. para un neonato de 3 kg se requeriría una dosis de 0,6 ml de solución oral cada 6 horas). 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 debe considerar la sustitución del tratamiento con zidovudina en pacientes cuyos niveles de hemoglobina disminuyan notablemente o cuyos recuentos de neutrófilos disminuyan a valores significativos. Deben excluirse otras causas potenciales de anemia o neutropenia. Se debe considerar una reducción de dosis o interrupción del tratamiento con Zidovudina si no existen alternativas terapéuticas (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada

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.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) y pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal es de 100 mg cada 6 a 8 horas (300-400 mg al día). Los parámetros hematológicos y la respuesta clínica pueden influir sobre la necesidad de un ajuste de dosis posterior (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Los datos de pacientes con cirrosis sugieren la posible acumulación de zidovudina en pacientes con insuficiencia hepática debido a una disminución de la glucuronidación. Puede ser necesario reducir la dosis pero, debido a la alta variabilidad en la exposición a zidovudina en pacientes con enfermedad hepática moderada-severa, 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, tales como la aparición de reacciones adversas hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia) y reducir la dosis y/o aumentar el intervalo entre dosis según sea apropiado (ver sección 4.4)..

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a zidovudina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

El tratamiento con Zidovudina no cura la infección por VIH o el SIDA. Los pacientes que reciben Zidovudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH.

Debe evitarse el uso concomitante de rifampicina o estavudina con zidovudina (ver sección 4.5).

Reacciones adversas hematológica.

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 (1.200-1.500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por VIH (ver sección 4.8).

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 (ver sección 4.3.).

Acidosis láctica: con el uso de zidovudina se ha notificado la acidosis láctica normalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal.

La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento.

Se debe interrumpir el tratamiento con zidovudina si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas.

Se deberá tener precaución cuando se administre zidovudina a cualquier paciente (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes co-infectados con hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial.

Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero:

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósidos y nucleótidos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lipoatrofia:

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con la pérdida de grasa subcutánea, que ha sido relacionada con la toxicidad mitocondrial. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia está relacionada con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa, que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, puede no ser reversible cuando se cambia a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes deben ser evaluados regularmente para detectar signos de lipoatrofia durante el tratamiento con zidovudina y los medicamentos que contienen zidovudina (Combivir y Trizivir). Se debe cambiar el tratamiento a un régimen alternativo si existe sospecha de desarrollo de lipoatrofia.

Peso y parámetros metabólicos:

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento,

mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Enfermedad hepática:

El aclaramiento de zidovudina en pacientes con disfunción hepática sin cirrosis [Índice Child-Pugh de 5-6] es similar al observado en individuos sanos, por tanto no es necesario ajuste de dosis. En pacientes con enfermedad hepática moderada-severa [Índice Child-Pugh de 7-15] no se pueden hacer recomendaciones de dosis específicas debido a la gran variabilidad de exposición a zidovudina, por tanto no se recomienda el uso de zidovudina con estos pacientes.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral de combinación tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos medicamentos.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Síndrome de reactivación inmune

En los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y provocar trastornos clínicos graves o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo que supone la automedicación conjunta (ver sección 4.5).

Uso en Personas de edad avanzada y en Pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática: ver sección 4.2.

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral de combinación (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis C: No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un mayor riesgo de anemia (ver sección 4.5).

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 (ver sección 4.4).

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

Atovacuona:

Zidovudina no parece afectar a la farmacocinética de atovacuona. Sin embargo, los datos farmacocinéticos han demostrado que la atovacuona parece disminuir la tasa de metabolización de zidovudina a su metabolito glucurónido (AUC de zidovudina en estado estacionario se incrementó en un 33% y la concentración plasmática máxima del glucurónido se redujo en un 19%). En regímenes de 500 o 600 mg/día de zidovudina parece poco probable que un uso concomitante con atovacuona durante tres semanas, para tratar una infección aguda por PCP, se traduzca en una mayor incidencia de reacciones adversas atribuibles al aumento de las concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se debe tomar un cuidado especial en el seguimiento de los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con atovacuona.

Se ha demostrado que, cuando se administran ácido valproico, fluconazol o metadona con zidovudina, se incrementa el AUC con el correspondiente descenso en el aclaramiento. Al disponerse sólo de datos limitados, no está claro el significado clínico de estos hallazgos, pero si se administra zidovudina junto con ácido valproico, con fluconazol o con metadona, debe controlarse estrechamente a los pacientes para detectar una posible toxicidad de la zidovudina.

Se ha reportado exacerbación de la anemia debido a la ribavirina cuando zidovudina es parte del régimen utilizado para tratar el VIH, aunque queda por dilucidar el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un mayor riesgo de anemia (ver sección 4.4). Si se ha establecido un régimen antirretroviral de combinación, se debe considerar la sustitución de la zidovudina. Esto sería especialmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por 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 doxorubicina) 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 datos limitados de los ensayos clínicos no indican un riesgo significativamente aumentado de reacciones adversas a zidovudina con cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetadina y aciclovir cuando se usan dosis para profilaxis.

Los comprimidos de claritromicina reducen la absorción de zidovudina. Esto puede evitarse separando la administración de zidovudina y claritromicina al menos dos horas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales (ver sección 5.3), así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas. En el presente caso, el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con tratamiento subsiguiente a los recién nacidos, ha mostrado reducir la tasa de transmisión materno-fetal del VIH.

Una gran cantidad de datos existentes en las mujeres embarazadas (más de 3.000 casos de exposición durante el primer trimestre y más de 3.000 casos de exposición durante el segundo y tercer trimestre de embarazo), indican que no hay toxicidad malformativa feto/neonatal. Zidovudina se puede utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario. El riesgo de malformaciones en los seres humanos es poco probable, en base a la gran cantidad de datos mencionada.

Zidovudina se ha asociado con resultados de toxicidad reproductiva en ensayos con animales (ver sección 5.3). El principio activo de Zidovudina Accord puede inhibir la replicación del ADN celular. Por otro lado la zidovudina ha demostrado ser un cancerígeno transplacentario en un estudio animal. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En los seres humanos se ha observado transferencia de zidovudina a través de la placenta.

Disfunción mitocondrial: Análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado in vitro e in vivo que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos a análogos de nucleósidos en el útero y/o después del nacimiento (ver sección 4.4).

Lactancia

Tras la administración de una dosis única de 200 mg de zidovudina a mujeres infectadas por el VIH, la concentración media de zidovudina en la leche humana y en el suero fue similar. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Resumen del perfil de seguridad

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 (ver sección 4.4.).

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.

Los siguientes reacciones adversas han sido notificados en pacientes tratados con zidovudina.

Las reacciones adversas que se consideran, al menos posiblemente, relacionados con el tratamiento (reacciones adversas a medicamentos, RAM) se enumeran a continuación ordenadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia, neutropenia y leucopenia.

Poco frecuentes: Pancitopenia con hipoplasia de médula ósea, trombocitopenia.

Raras: Aplasia pura de glóbulos rojos.

Muy raras: Anemia aplásica.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Raras: Acidosis láctica en ausencia de hipoxemia, anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Raras: Ansiedad y depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza.

Frecuentes: Mareos.

Raras: convulsiones, pérdida de agudeza mental, insomnio, parestesia, somnolencia.

Trastornos cardíacos

Raras: Cardiomiopatía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea.

Raras: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Poco frecuentes: Flatulencia.

Raras: Pancreatitis. Pigmentación de la mucosa oral, alteración del gusto y dispepsia.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de los niveles en sangre de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Raras: Alteraciones hepáticas tales como hepatomegalia grave con esteatosis.

Trastornos de la piel y subcutáneos

Poco frecuentes: Erupción y prurito.

Raras: urticaria, pigmentación de uñas y piel y sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: Mialgia.

Poco frecuentes: Miopatía.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Micción frecuente.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Raras: Ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración

Frecuentes: Malestar.

Poco frecuentes: Astenia, fiebre y dolor generalizado.

Raras: Dolor en el pecho y síndrome gripal, escalofríos.

Los datos disponibles procedentes de estudios controlados con placebo y abiertos indican que la incidencia de náuseas y otras reacciones adversas clínicas frecuentemente informadas, 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.

Con el uso de zidovudina se han notificado casos de acidosis láctica, a veces mortales, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática graves (ver sección 4.4).

El tratamiento con zidovudina ha sido asociado con la pérdida de grasa subcutánea que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas. Los pacientes que reciben zidovudina deben ser examinados con frecuencia por si presentaran signos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, se debe interrumpir el tratamiento con zidovudina (ver sección 4.4).

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

En Pacientes infectados por VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral de combinación (TARC), puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas residuales o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral de combinación (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

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.

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para determinar la toxicidad (ver sección 4.8.) 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

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AF01

Mecanismo 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.

Eficacia clínica y seguridad

Se está investigando la relación entre la sensibilidad *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.

No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes testados: abacavir, didanosina, lamivudina e interferón-alfa).

La resistencia a los análogos de timidina (uno de los cuales es zidovudina) está bien caracterizada y se produce debido a una acumulación gradual de hasta seis mutaciones específicas en la transcriptasa inversa del VIH en los codones 41, 67, 70, 210, 215 y 219. Los virus adquieren resistencia fenotípica a los análogos de timidina a través de la combinación de mutaciones en los codones 41 y 215 o por la acumulación de al menos cuatro de las seis mutaciones. Estas mutaciones de análogos de timidina, solas, no causan resistencias cruzadas de alto nivel a cualquiera de los otros nucleósidos, permitiendo el uso posterior de cualquiera de los otros inhibidores de la transcriptasa inversa autorizados.

Dos modelos de mutaciones de resistencia a varios fármacos, el primero caracterizado por mutaciones en la transcriptasa inversa del VIH en los codones 62, 75, 77, 116 y 151 y el segundo implicando una mutación T69S más la inserción de 6 pares de bases en la misma posición, dan lugar a una resistencia fenotípica tanto al AZT como a los demás inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos autorizados. Ninguno de estos dos modelos de mutación de resistencia a varios análogos de nucleósido limita gravemente futuras opciones terapéuticas.

En el ensayo US ACTG076, se demostró que Zidovudina era 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 administró (100 mg cinco veces al día) a mujeres embarazadas VIH-positivas (desde la semana 14-34 de embarazo) y a sus hijos recién nacidos (2 mg/kg cada 6 horas) hasta las 6 semanas de edad. En el estudio de más corta duración en el Centro para el Control de Enfermedades de Tailandia de 1998, el uso de terapia oral con zidovudina solamente (300 mg dos veces al día), desde la semana 36 de embarazo hasta el parto, también se redujo la incidencia de transmisión materno-fetal del VIH (porcentaje de infección del 19 % con placebo respecto al 9 % con zidovudina). Estos datos, y los datos procedentes de un estudio publicado en el que se compararon regímenes de tratamiento con zidovudina para prevenir la transmisión materno-fetal han demostrado que los tratamientos a corto plazo en las madres (desde la semana 36 de embarazo) son menos eficaces que los tratamientos más prolongados en las madres (desde la semana 14-34 de embarazo) en la reducción de la transmisión perinatal del VIH.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética en adultos

Absorción:

Zidovudina presenta una buena absorción intestinal con una biodisponibilidad del 60 - 70% para todas las dosis estudiadas. A partir de un estudio de bioequivalencia, los valores medios en estado de equilibrio (CV%) para C_[ss]máx, C_[ss]mín y AUC_[ss] en 16 pacientes que tomaron 300 mg de zidovudina en comprimidos dos veces al día fueron 8,57 (54%) microM (2,29 µg/ml), 0,08 (96%) microM (0,02 µg/ml) y 8,39 (40%) h*microM (2,24 h*µg/ml), respectivamente.

Distribución:

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.

En adultos, la media de la relación de la concentración de zidovudina entre el líquido cefalorraquídeo/plasma fue 0,5 aproximadamente, una vez transcurridas de 2 a 4 horas después de la administración de la dosis. Hay datos que indican que la 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.

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.

Biotransformación:

Zidovudina se elimina principalmente por conjugación hepática en forma de un metabolito glucuronizado inactivo. 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'-desoxitimidina (AMT) como un metabolito de zidovudina tras la administración intravenosa.

Eliminación:

El aclaramiento renal de zidovudina excede ampliamente el aclaramiento de creatinina, de lo que se deduce que hay secreción tubular significativa.

Farmacocinética en niños

Absorción:

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 $C_{ss \text{ max}}$ fueron 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/ml}$) después de la administración de una dosis de 120 mg de Zidovudina (en solución) / m^2 y 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/ml}$) 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. $\mu\text{g/ml}$) al de dosis de 200 mg, seis veces al día en adultos (40,7 hr. μM ó 10,9 hr. $\mu\text{g/ml}$).

Distribución:

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.

En niños, la media de la relación de la concentración de zidovudina entre el líquido ceforraquídeo/plasma, osciló entre 0,52-0,85, determinada transcurridas 0,5 - 4 horas después de la administración de la dosis por vía oral, y una media de 0,87 determinada transcurridas 1-5 horas de una administración intravenosa de 1 hora de perfusión. Durante la perfusión intravenosa continua, la media de la relación de la concentración en el líquido ceforraquídeo/plasma en el estado de equilibrio fue de 0,24.

Biotransformación:

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.

Eliminación:

El aclaramiento renal de zidovudina excede ampliamente el aclaramiento de creatinina, de lo que se deduce que hay secreción tubular significativa.

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.

Personas de edad avanzada

No hay datos específicos disponibles sobre la farmacocinética de zidovudina en personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave el aclaramiento aparente de la zidovudina después de la administración oral fue aproximadamente el 50% del encontrado en pacientes sanos con la función renal normal. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no tienen efecto significativo sobre la eliminación de zidovudina, mientras que la eliminación del metabolito glucurónico inactivo se ve aumentada (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Hay datos limitados sobre la farmacocinética de zidovudina en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

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. En un estudio piloto se demostró que zidovudina se incorpora en el ADN del núcleo de los leucocitos en adultos, incluyendo mujeres embarazadas, que toman zidovudina para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para la prevención de la transmisión viral de madre a hijo. Zidovudina también se incorporó en el ADN de leucocitos en sangre del cordón umbilical procedente de niños de madres tratadas con zidovudina. En un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos se comparó zidovudina sola con la combinación de zidovudina y lamivudina con exposiciones equivalentes a las humanas. Este estudio demostró que los fetos expuestos *in utero* a la combinación mantuvieron una mayor incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. Se desconoce 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 probada.

Toxicidad reproductiva:

Estudios en ratas y conejos preñados a los que se les administró zidovudina oral en niveles de hasta 450 y 500 mg/kg/día respectivamente durante la mayor parte del período de organogénesis no han revelado ninguna evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, hubo un aumento estadísticamente significativo en las resorciones fetales en ratas a las que se les administró entre 150 a 450 mg/kg/día y en conejos a los que se les administró 500 mg/kg/día.

En otro estudio independiente divulgado posteriormente, se vio que ratas tratadas con 3.000 mg/kg/día, dosis muy cercana a la dosis letal media oral (3.683 mg/kg), causó una marcada toxicidad materna y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales. En este estudio no se observó evidencia de teratogenicidad a las menores dosis estudiadas (600 mg/kg/día o menos).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Jarabe de glucosa hidrogenado (E-965).

glicerol (E-422).

Ácido cítrico.

Benzoato sódico (E-211).

Sacarina sódica.

Aroma de fresa.

Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

6.3. Periodo de validez

Período de validez: 2 años

Período de validez después de abrir el envase: 28 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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,
Edificio Est, 6ª planta.
08039, Barcelona
España

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.213

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2019