

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZIDOVUDINA G.E.S. 100 mg Cápsulas duras EFG

ZIDOVUDINA G.E.S. 250 mg Cápsulas duras EFG

ZIDOVUDINA G.E.S. 300 mg Cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ZIDOVUDINA G.E.S. 100 mg Cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene 100 mg de zidovudina.

ZIDOVUDINA G.E.S. 250 mg Cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene 250 mg de zidovudina.

ZIDOVUDINA G.E.S. 300 mg Cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene 300 mg de zidovudina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

ZIDOVUDINA G.E.S. 100 mg, Cápsulas duras EFG:

Cápsulas de gelatina dura nº 3 con tapa y cuerpo blanco y una banda central negra impresas “D” en la tapa y “01” en el cuerpo

ZIDOVUDINA G.E.S. 250 mg, Cápsulas duras EFG:

Cápsulas de gelatina dura nº 0 con tapa y cuerpo blanco o y una banda central negra impresas “D” en la tapa y “73” en el cuerpo

ZIDOVUDINA G.E.S. 300 mg, Cápsulas duras EFG:

Cápsulas de gelatina dura nº 0EL con tapa y cuerpo blanco y una banda central negra impresas “H” en la tapa y “07” en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicaciones terapéuticas

Zidovudina G.E.S. esta indicada, en terapia de combinación antirretroviral para adultos y niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

La quimioprofilaxis con Zidovudina G.E.S. está indicada en mujeres embarazadas VIH positivas (con más de 14 semanas de gestación) para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH y para la profilaxis primaria de la infección producida por el VIH en niños recién nacidos

4.2 Posología y forma de administración

Uso oral

Zidovudina G.E.S.. debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección opor VIH

Dosis en adultos:

La dosis usual recomendada de ZIDOVUDINA G.E.S. en combinación con otros agentes antirretrovirales es de 500 o 600 mg/día divididos en dos o tres dosis.

Dosis en niños:

3 meses-12 años:

La dosis recomendada de ZIDOVUDINA G.E.S. es de 360 a 480 mg/m² al día, divididos en 3 o 4 dosis en combinación con otros agentes antirretrovirales. 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 - transmisión materno-fetal y sección 5.2.).

Dosis en la 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 2mg/Kg. de peso corporal administrado durante una hora, seguido de una perfusión intravenosa continua a 1mg/Kg./hora hasta que se corte el cordón umbilical.

Los niños recién nacidos deberán recibir 2mg/Kg. de peso corporal por vía oral cada 6 horas empezando en las 12 horas siguientes al nacimiento y continuado hasta las 6 semanas de edad (por ejemplo, un neonato de 3kg 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 profundido en periodos de 30 minutos cada 6 horas.

En caso de cesárea programada, la perfusión 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.

Deberán tenerse en cuenta las directrices locales oficiales relativas a la administración de zidovudina a recién nacidos de mujeres VIH positivas.

Ajustes de dosis en pacientes con reacciones adversas hematológicas

Deberá considerarse la sustitución del tratamiento con zidovudina en pacientes cuyos niveles de hemoglobina o recuento de neutrófilos disminuyan notablemente a valores clínicamente significativos. Deberán excluirse otras causas potenciales de anemia o neutropenia. Deberá considerarse la reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con Zidovudina G.E.S. en ausencia de tratamientos alternativos (ver secciones 4.3 y 4.4.)

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 G.E.S.

Dosis en caso de insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia 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 glucorónido se ve aumentada. La dosis recomendada para

pacientes con enfermedad renal terminal mantenidos con hemodiálisis o diálisis peritoneal es de 100 mg cada 6-8 horas (300 mg-400 mg al día)

Dosis en caso de 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 glucuroidación. Puede ser necesario reducir la dosis pero, dada la amplia variabilidad en las exposiciones a zidovudina en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave, no se pueden realizar recomendaciones precisas. Si no fuera factible la monitorización de los niveles plasmáticos de zidovudina, el médico necesitaría 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.
- ZIDOVUDINA GES no se debe administrar a pacientes con recuento de neutrófilos anormalmente bajos (menos $0,75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menos de 7,5 g/dl o 4,65 mmol/litro).
- ZIDOVUDINA G.E.S. 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 G.E.S. no cura la infección por VIH ni el SIDA. Los pacientes en tratamiento con Zidovudina G.E.S. o con cualquier terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH

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

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 4 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) 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 dos semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y después, por lo menos, una vez al mes. 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 G.E.S 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: Se han comunicado casos de acidosis láctica normalmente asociada normalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática con el uso de análogos de los nucleósidos. 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, insuficiencia hepática o insuficiencia renal.

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

El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas.

Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (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 con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial.

Los pacientes de mayor riesgo deben ser seguidos estrechamente.

Toxicidad mitocondrial: Se ha demostrado que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan tanto *in vitro* como *in vivo* daño mitocondrial de diferente grado. Se han observado casos de disfunción mitocondrial en niños VIH-negativos expuestos durante la gestación y/o tras el nacimiento a análogos de nucleósidos. Las principales reacciones adversas descritas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han descrito algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsiones, comportamiento anormal).

Actualmente se desconoce si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Debe realizarse un seguimiento clínico y de laboratorio a cualquier niño expuesto durante la gestación a análogos de nucleótidos y nucleósidos, incluso los niños VIH-negativos, y debe llevarse a cabo una investigación completa para determinar la posibilidad de que tengan una disfunción mitocondrial en caso de aparición de signos, o síntomas relevantes. Estos hallazgos no afectan a las actuales recomendaciones de empleo del tratamiento antirretroviral para prevenir la transmisión vertical del VIH en mujeres embarazadas.

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos efectos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (ver sección 4.8.).

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 de zidovudina. En pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave (Índice Child-Pugh de 7-15) no pueden hacerse recomendaciones de dosis específicas debido a la gran variabilidad de exposición a zidovudina, por tanto no se recomienda el uso de zidovudina en este grupo de pacientes

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretrovírica combinada 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 fármacos.

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 una interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.2.).

Síndrome de Reactivación Inmune: Cuando se instaura una terapia combinada, en pacientes afectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o sintomáticos. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo que supone la automedicación conjunta (ver sección 4.5)

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

Uso en Ancianos o en Pacientes con Alteración 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 combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo el uso de corticosteroides, 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Datos limitados sugieren que la administración conjunta de zidovudina con rifampicina disminuye el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática) de zidovudina en un $48\% \pm 34\%$. Esto puede dar lugar a una pérdida parcial o total de la eficacia de zidovudina. Debe evitarse la administración de zidovudina junto con rifampicina (ver sección 4.4.).

Zidovudina administrada en combinación con estavudina resultan antagónicas entre sí *in vitro*. Deberá evitarse el uso concomitante de estavudina con zidovudina (ver sección 4.4.).

Probenecid aumenta el AUC de zidovudina en un 106 % (intervalo 100 a 170 %). Los pacientes que reciban ambos fármacos deberán ser estrechamente vigilados para determinar la aparición de toxicidad hematológica.

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.

En un estudio farmacocinético, la administración conjunta de zidovudina y atovacuona, mostró una disminución del aclaramiento de zidovudina tras su administración por vía oral que condujo a un incremento del 35 %. 23 % en el AUC de zidovudina en plasma. Se desconoce el mecanismo de interacción y, debido a que se alcanzan mayores concentraciones de atovacuona con atovacuona en suspensión, es posible que los cambios en los valores de AUC de zidovudina sean mayores cuando se administra atovacuona en forma de suspensión. 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 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.

El tratamiento simultáneo, especialmente la terapia aguda, con fármacos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) puede 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, primetadina y aciclovir cuando se usan dosis para profilaxis.

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

4.6 Fertilidad, 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 en el grupo tratado) 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 G.E.S. 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.

Se desconoce si existen consecuencias a largo plazo de la exposición *in utero* y en niños a zidovudina

En base a los hallazgos de carcinogenicidad/mutagenicidad en animales, no se puede excluir un riesgo de carcinogenicidad en humanos (ver sección 5.3.). 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 G.E.S. durante el embarazo deben ser conscientes de estos hallazgos.

Dada la existencia de datos limitados sobre el uso general de zidovudina en el embarazo, éste debe utilizarse antes de la semana 14 de gestación sólo cuando el potencial beneficio para la madre y el feto supere los riesgos. 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 G.E.S. no amamenten a sus hijos.

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 G.E.S., 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 (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 efectos han sido comunicados en pacientes tratados con ZIDOVUDINA

Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento se han clasificado por órgano, sistemas y frecuencias.

Las frecuencias se han definido de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)

Muy raras $<1/10.000$, no se conocen (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles)

Trastornos cardíacos

Raras: Cardiomiopatía.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia, neutropenia y leucopenia

Poco frecuentes: Trombocitopenia y pancitopenia con hipoplasia medular

Raras: aplasia de células rojas pura.

Muy raras: anemia aplásica.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Frecuentes: Mareos

Raras: Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea

Raras: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas

Frecuentes: Vómitos, dolor abdominal y diarrea

Poco frecuentes: Flatulencia

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

Trastornos renales y urinarios

Raras: Micción frecuente.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneos

Poco frecuentes: Erupción y prurito

Raras: Pigmentación de uñas y piel, urticaria y sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia

Poco frecuentes: Miopatía.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Raras: Anorexia y acidosis láctica en ausencia de hipoxemia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuentes: Malestar

Poco frecuentes: Fiebre, dolor generalizado y astenia

Raras: Escalofríos, dolor en el pecho y síndrome gripal.

Trastornos hepato biliarios

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

Raras: Alteraciones hepáticas tales como hepatomegalia grave con esteatosis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Ginecomastia.

Trastornos psiquiátricos

Raras: Ansiedad y depresión.

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 G.E.S. en la prevención de la transmisión materno-fetal:

En un estudio controlado con placebo, las anomalías en las pruebas de laboratorio y las reacciones adversas clínicas 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. Se desconoce si existen consecuencias a largo plazo de la exposición *in utero* y en niños a zidovudina.

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de casos de acidosis láctica, a veces fatales, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática graves (ver sección 4.4.).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH incluyendo la pérdida de grasa periférica y subcutánea facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, ginecomastia y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

Se ha asociado el tratamiento antirretroviral combinado con alteraciones metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia (ver sección 4.4.).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (ver sección 4.4.)

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

4.9 Sobredosis

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 (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

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico:– análogo de nucleósido –
Código ATC: J05A F01

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. El uso de un inhibidor de la proteasa en 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.

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 VIHpositivas (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 $C_{[ss]}^{m\acute{a}x}$, $C_{[ss]}^{m\acute{i}n}$ 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 administrada 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 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.

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.

Metabolismo

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'-glucuronido, 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

La secreción tubular fue significativa como se deduce del valor del aclaramiento renal de la zidovudina que excede ampliamente el aclaramiento de creatinina.

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} max fueron 4,45 µM (1,19 µg/ml) después de la administración de una dosis de 120 mg de zidovudina (en solución)/m² y 7,7 µM (2,06 µg/ml) con dosis de 180 mg/m² de área de superficie corporal. La administración a niños de dosis de 180 mg/m² cuatro veces al día dio lugar a una exposición sistémica similar (AUC a las 24 horas: 40,0 h.µM o 10,7 h.µg/ml) a la de dosis de 200 mg, seis veces al día en adultos (40,7 h.µM o 10,9 h.µg/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 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.

Metabolismo

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

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.

Farmacocinética en ancianos:

No se dispone de datos específicos sobre la farmacocinética de zidovudina en ancianos

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal:

Los datos farmacocinéticos de zidovudina en pacientes con insuficiencia renal son limitados (ver sección 4.2)

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática:

Los datos farmacocinéticos de zidovudina en pacientes con insuficiencia renal son limitados (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 aquéllos 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 DNA 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 la madre al niño. Zidovudina también se incorporó en el DNA de leucocitos en sangre del cordón umbilical procedente de niños de madres tratadas con zidovudina. 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 USA, 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 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Celulosa microcristalina
Almidón de maíz pregelatinizado.
Carboximetilalmidón sódico de patata
Estearato de magnesio
Agua purificada

Cuerpo y tapa de la cápsulas:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Lauril sulfato sódico

Tinta de impresión:

Laca
Alcohol deshidratado
Alcohol isopropílico

Alcohol butílico
Propilenglicol
Solución de amoníaco fuerte
Óxido de hierro negro (E172).
Hidróxido de potasio
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

ZIDOVUDINA G.E.S. 100 mg, 250 mg, y 300 mg Cápsulas duras E.F.G. Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

ZIDOVUDINA G.E.S. 100 mg, Cápsulas duras E.F.G.: Blister PVC/PE/PVDC aluminio conteniendo cada envase 100 (10x10) cápsulas. Envase clínico con 540 cápsulas.

ZIDOVUDINA G.E.S. 250 mg, Cápsulas duras E.F.G.: Blister PVC/PE/PVDC aluminio conteniendo cada envase 40 (4x10) cápsulas. Envase Clínico con 300 cápsulas.

ZIDOVUDINA G.E.S. 300 mg, Cápsulas duras E.F.G.: Blister PVC/PE/PVDC aluminio conteniendo cada envase 60 (6x10) cápsulas. Envase Clínico con 300 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio, S.A
Cólquide, 6 Portal 2, 1º-Ofic. F
28230 Las Rozas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ZIDOVUDINA G.E.S. 100 mg Cápsulas duras EFG N° registro: 70747

ZIDOVUDINA G.E.S. 250 mg Cápsulas duras EFG N° registro: 70767

ZIDOVUDINA G.E.S. 300 mg Cápsulas duras EFG N° registro: 70768

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

Abril 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO