

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 2 mg de zidovudina.

#### Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 354 mg (15,4 mmol) de sodio por cada 100 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Zidovudina G.E.S. es una solución acuosa estéril, límpida y casi incolora, con un pH de aproximadamente 5,5.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión está indicado para el tratamiento a corto plazo de las manifestaciones graves de la infección producida por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que no pueden ser tratados con otras formas orales. Si es posible, Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión no debe utilizarse en monoterapia para esta indicación (ver sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas).

La quimioprofilaxis con Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión está indicada para ser utilizada en mujeres embarazadas VIH positivas (con más de 14 semanas de gestación) para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH y para profilaxis primaria de la infección producida por el VIH en niños recién nacidos. Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión sólo debe utilizarse cuando no es posible aplicar el tratamiento por vía oral (excepto durante el parto y fase expulsiva – ver sección 4.2. Dosis en la prevención de la transmisión materno-fetal).

#### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis requerida de Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión debe ser administrada por perfusión I.V. lenta del producto en un periodo de 1 hora.

Este medicamento **NO** se debe administrar por vía intramuscular.

#### *Dosis en adultos*

Una dosis de Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión de 1 ó 2 mg de zidovudina/kg cada 4 horas representa una exposición similar (AUC) a la de una dosis por vía oral de 1,5 ó 3 mg de zidovudina/kg cada 4 horas (600 ó 1200 mg/día para un paciente de 70 kg). La dosis actual recomendada por vía oral de zidovudina es de 500-600 mg/día administrada en dos o tres tomas. Esta dosis actual se administra como parte de un tratamiento con varios medicamentos.

Los pacientes deben recibir este medicamento únicamente hasta que pueda administrarse un tratamiento por vía oral.

### ***Población pediátrica***

Se dispone de datos limitados relativos al empleo de Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión en niños. Se ha utilizado un rango de dosis entre 80-160 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas (320-640 mg/m<sup>2</sup>/día). La exposición tras la dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas se corresponde aproximadamente a una dosis oral de 180 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas. La dosis actualmente recomendada por vía oral de zidovudina como parte de un programa de tratamiento con varios medicamentos es de 360 a 480 mg/m<sup>2</sup> al día administrados en 3 o 4 tomas que se corresponde, aproximadamente, con una dosis por vía intravenosa de 240-320 mg/m<sup>2</sup>/día administrados en 3 o 4 veces.

### ***Dosis en la prevención de la transmisión materno-fetal***

Aunque no se ha identificado la posología óptima, el siguiente régimen de dosificación ha demostrado ser eficaz. Las mujeres embarazadas (de más de 14 semanas de gestación) deberán recibir 500 mg/día por vía oral (100 mg cinco veces al día) hasta el comienzo del parto. Durante todo el proceso del parto y fase expulsiva se deberá administrar Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión 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 G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión 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 perfusión debe comenzar 4 horas antes de la operación. En caso de que el parto no se hubiera iniciado realmente, debe interrumpirse la perfusión con este medicamento y reiniciarse el tratamiento por vía oral.

### ***Ajustes de dosis en pacientes con reacciones adversas hematológicas***

Se puede precisar una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento con Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión en pacientes cuyos niveles de hemoglobina disminuyan a valores entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) y 9 g/dl (5,59 mmol/l) o cuyos recuentos de neutrófilos disminuyan a valores entre 0,75 x 10<sup>9</sup>/l y 1,0 x 10<sup>9</sup>/l (ver sección 4.3. Contraindicaciones y 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### ***Dosis en 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 a estos pacientes antes y durante el uso de Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión.

### ***Dosis en Insuficiencia renal***

En comparación con individuos sanos, los pacientes con fallo renal avanzado presentan una concentración plasmática máxima de zidovudina un 50 % más elevada tras la administración por vía oral. La exposición sistémica (medida como el área bajo la curva de concentración de zidovudina frente al tiempo), se incrementa un 100%, no alterándose la semivida de forma significativa. En caso de fallo renal, existe una acumulación sustancial del principal metabolito glucurónico, pero no parece que ello origine toxicidad.

En pacientes con alteración renal grave, la dosis recomendada por vía intravenosa es de 1 mg/kg 3-4 veces al día. Ésta es equivalente a la dosis actual diaria recomendada para este grupo de pacientes por vía oral de 300-400 mg con una biodisponibilidad por vía oral del 60-70%. Los parámetros hematológicos y la respuesta clínica pueden influir en la necesidad de un ajuste de dosis posterior.

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

### ***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 glucuronidación. Puede ser necesario reducir la dosis pero, dado que sólo se dispone de datos limitados, no se pueden realizar 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 al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Este medicamento no se debe 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 o 4,65 mmol/l).

Zidovudina está contraindicado 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. 2 mg/ml solución para perfusión no elimina la infección por VIH, por lo cual los pacientes corren el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a depresión inmunitaria, incluyendo infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque ha demostrado reducir el riesgo de infecciones oportunistas, se dispone de datos limitados sobre su influencia en el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos que se encuentran disponibles de pacientes tratados por infección avanzada por VIH, indican que el riesgo de desarrollo de linfomas es consistente con el observado en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en pacientes con enfermedad inicial por VIH sometidos a tratamiento a largo plazo.

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

Debe evitarse el uso concomitante de rifampicina, ribavirina o estavudina con zidovudina (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

*Reacciones adversas hematológicas:* En pacientes tratados con zidovudina, solución para perfusión puede aparecer anemia (normalmente no se observa antes de las primeras seis semanas de tratamiento con Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión 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 por vía oral) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por VIH.

Los parámetros hematológicos se deben controlar cuidadosamente. Es recomendable practicar análisis de sangre al menos una vez a la semana a pacientes tratados con este medicamento.

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 G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión. 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. 2 mg/ml solución para perfusión a una dosis reducida. Se dispone de pocos datos sobre la utilización de Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión durante periodos de más de 2 semanas. En pacientes con anemia

importante, los ajustes de dosis no eliminan necesariamente la necesidad de transfusiones (ver 4.3. Contraindicaciones).

*Acidosis láctica:* con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente 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.

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 que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados 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. Los principales efectos adversos comunicados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos efectos son a menudo transitorios. Se han comunicado 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 acontecimientos 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. Reacciones adversas).

*Enfermedad hepática:* No se ha establecido la seguridad y eficacia de zidovudina en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

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 anormalidades 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).

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo que supone la automedicación conjunta (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los pacientes deben ser advertidos de que no se ha demostrado que el tratamiento con Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión prevenga la transmisión de VIH a otras personas a través del contacto sexual o contaminación sanguínea.

Este medicamento contiene 354 mg (15,4 mmol) de sodio por cada 100 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Datos limitados sugieren que la administración 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 (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Zidovudina administrada en combinación tanto con ribavirina como con estavudina resultan antagónicos entre sí *in vitro*. Deberá evitarse el uso de cualquiera de estos fármacos con zidovudina (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión, 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  $35 \% \pm 23 \%$  en el AUC de zidovudina en plasma. Se desconoce el significado clínico de este hecho a causa de los datos limitados de los que se dispone.

Se ha demostrado que, cuando se administran ácido 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 pacientes tratados con zidovudina pueden continuar experimentando infecciones oportunistas, por lo tanto, se deberá considerar una terapia profiláctica antimicrobiana. La profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir. Los datos limitados de los ensayos clínicos controlados no indican un riesgo significativamente aumentado de reacciones adversas a zidovudina con estos fármacos cuando se usan dosis para profilaxis.

#### **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/mm<sup>3</sup> (mediana 560/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado) que empezaron el tratamiento entre las semanas 14 y 34 de gestación sin indicaciones clínicas para el tratamiento con Zidovudina, recibieron Zidovudina solución para perfusión hasta las 6 semanas de edad.

La decisión de reducir el riesgo 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. 2 mg/ml solución para perfusión 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 intrauterina y en niños a Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión.

En base a los hallazgos de carcinogenicidad/mutagenicidad en animales, no se puede excluir un riesgo de carcinogenicidad en humanos (ver sección 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos con respecto tanto a niños infectados como no infectados expuestos a Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión. De todas formas, las embarazadas que consideren la utilización de zidovudina durante el embarazo deben ser conscientes de estos hallazgos.

Dada la existencia de datos limitados sobre el uso general de zidovudina en el embarazo, 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 3.000 mg/kg/día, dosis muy cercana a la dosis letal media por vía oral (3.683 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:**

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 se excreta a la leche, se recomienda que las madres que estén tomando zidovudina no amamenten a sus hijos.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión generalmente se emplea en pacientes hospitalizados, por lo que normalmente resulta irrelevante la información relativa a la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. No se han realizado estudios que investiguen el efecto de Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml, solución para perfusión sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Es más, no se puede predecir un efecto en detrimento de tales actividades, a partir de la farmacología del producto. No obstante, se deberá tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de efectos adversos de zidovudina, cuando se considere la capacidad para conducir y utilizar maquinaria del paciente.

#### **4.8 Reacciones adversas**

El perfil de reacciones adversas parece similar en niños y en adultos. Las reacciones adversas más graves incluyen: anemia (puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas reacciones ocurrieron con más frecuencia a las dosis más altas (1.200 a 1.500 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/mm<sup>3</sup>. Puede ser necesaria la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La incidencia de neutropenia se incrementó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y de vitamina B<sub>12</sub> fueron bajos al comenzar la terapia con zidovudina.

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

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. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Los siguientes efectos han sido comunicados en pacientes tratados con Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión. Pueden ocurrir también como parte del proceso de la enfermedad o estar relacionados con otros fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad por VIH. La relación entre estos efectos y el empleo de Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión es difícil de evaluar, particularmente en situaciones clínicamente complicadas que caracterizan una infección avanzada por VIH. Puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con este medicamento para controlar estas alteraciones:

Los acontecimientos adversos que se consideran al menos posiblemente relacionados con el tratamiento se relacionan a continuación ordenados por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen de esta forma: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a

<1/100), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y Muy raras ( $< 1/10.000$ )

<b>Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Anemia, neutropenia y leucopenia	Trombocitopenia y pancitopenia con hipoplasia medular	Aplasia de células rojas pura	Anemia aplásica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				Anorexia y acidosis láctica en ausencia de hipoxemia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				Ansiedad y depresión	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Dolor de cabeza	Mareos		Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones	
<b>Trastornos cardíacos</b>				Cardiomiopatía	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Disnea	Tos	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas	Vómitos, dolor abdominal y diarrea	Flatulencia	Pigmentación de la mucosa oral, alteración del gusto y dispepsia. Pancreatitis	
<b>Trastornos hepato biliares</b>		Elevación de los niveles en sangre de enzimas hepáticas y bilirrubina		Alteraciones hepáticas tales como hepatomegalia grave con esteatosis	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Erupción y prurito	Pigmentación de las uñas y piel, urticaria y sudoración	
<b>Trastornos músculoesqueléticos y de tejido conjuntivo</b>		Mialgia	Miopatía		



<b>Trastornos renales y urinarios</b>				Micción frecuente	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				Ginecomastia	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Malestar	Fiebre, dolor generalizado y astenia	Escalofríos, dolor en el pecho y síndrome gripal	

La experiencia con el tratamiento con zidovudina para perfusión por periodos superiores a dos semanas es limitada, aunque algunos pacientes han recibido tratamiento durante un tiempo de hasta 12 semanas. Los efectos adversos más frecuentes fueron anemia, neutropenia y leucopenia. Las reacciones locales fueron poco frecuentes.

Los datos disponibles procedentes de estudios con las formas orales de zidovudina 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. 2 mg/ml solución para perfusión en la prevención de la transmisión materno-fetal:**

En un estudio controlado con 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. Se desconoce si existen consecuencias a largo plazo de la exposición intrauterina y en niños a zidovudina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

**Síntomas y signos:** Se han administrado dosis de hasta 7,5 mg/kg por infusión, cada 4 horas, durante dos semanas, a cinco pacientes. Un paciente experimentó una reacción de ansiedad mientras que en los otros cuatro no aparecieron efectos.

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. Reacciones adversas) y se les administrará el tratamiento de apoyo necesario.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos para uso sistémico. Análogo de nucleósido, 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 ADN proviral por incorporación de zidovudina-MP a la cadena y posterior terminación de la misma. El efecto competitivo que ejerce zidovudina-TP sobre la transcriptasa inversa del VIH es unas cien veces mayor que para la  $\alpha$  ADN polimerasa celular.

#### Virología clínica

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. 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 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:

Se observó una cinética independiente de la dosis en pacientes tratados con perfusiones de una hora de duración de 1 a 5 mg/kg 3-6 veces al día. Las concentraciones plasmáticas medias en el estado estacionario máxima y mínima ( $C_{ss}$  max) y ( $C_{ss}$  min) en adultos tras una infusión de una hora de 2,5 mg/kg cada 4 horas fueron de 4,0 y 0,4  $\mu$ M respectivamente (o 1,1 y 0,1  $\mu$ g/ml).

La semivida plasmática terminal media fue de 1,1 horas, el aclaramiento corporal total medio fue de 27,1 ml/min/kg y el volumen aparente de distribución fue de 1,6 litros/kg. El aclaramiento renal de zidovudina sobrepasa ampliamente el aclaramiento de creatinina, lo cual indica que tiene lugar una secreción tubular significativa.

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 aproximadamente el 50-80 % de la dosis administrada eliminada por excreción renal. Se ha identificado 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT) como un metabolito de zidovudina tras la administración intravenosa.

Los datos farmacocinéticos de zidovudina en pacientes con alteración renal o hepática son limitados (ver sección 4.2. Posología y forma de administración). No se dispone de datos específicos relativos a la farmacocinética de zidovudina en pacientes de edad avanzada.

### Población pediátrica

En niños mayores de 5-6 meses, el perfil farmacocinético de zidovudina es similar al de adultos. Los niveles  $C_{ss}$  max fueron de 1,46  $\mu$ g/ml tras una dosis intravenosa de 80 mg de zidovudina/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, 2,26  $\mu$ g/ml tras una dosis de 120 mg de zidovudina /m<sup>2</sup> y de 2,96  $\mu$ g/ml tras una dosis de 160 mg/m<sup>2</sup>.

Después de la administración intravenosa, la semivida plasmática terminal y el aclaramiento corporal total

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

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

### **Farmacocinética en el embarazo**

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

### **Distribución**

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

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

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### **Mutagenicidad**

No se ha observado mutagenicidad en el test de Ames. Sin embargo, zidovudina resultó débilmente mutagénica en la prueba del linfoma celular del ratón y positiva en las pruebas de transformación celular *in vitro*. Se observaron efectos clastogénicos (lesiones cromosómicas) en un estudio *in vitro* en linfocitos humanos y en estudios *in vivo* de micronúcleos 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 en sangre periférica de once pacientes con SIDA mostró una mayor frecuencia de ruptura cromosómica en aquéllos que habían recibido zidovudina, Solución para perfusión 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 el pulmón, hígado y aparato reproductor femenino de la descendencia expuesta al nivel de dosis más elevado (420 mg/kg de peso corporal al final de la gestación).

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Acido clorhídrico (para ajuste de pH)  
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

1 año

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envases de 5 bolsas de poli (cloruro de vinilo) (PVC) de 50 ml o 5 bolsas de poli (cloruro de vinilo) (PVC) de 100 ml.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Zidovudina G.E.S. 2 mg/ml solución para perfusión contiene 2 mg/ml de zidovudina y está lista para su utilización sin manipulación posterior.

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.  
C/ Cólquide, 6 – Edificio Prisma – Portal 2 – 1ª planta – oficina F  
28230 - Las Rozas (Madrid)

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

69.184

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

27/07/2007

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2007