

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zidovudina Altan 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 Altan 2 mg/ml solución para perfusión no debe utilizarse en monoterapia para esta indicación (ver sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas).

La quimioprofilaxis con Zidovudina Altan 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 Altan 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

Zidovudina Altan 2 mg/ml solución para perfusión se debe prescribir por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

La dosis requerida de Zidovudina Altan 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 Altan 2 mg/ml solución para perfusión de 1 ó 2 mg de zidovudina/kg de peso corporal 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 Altan 2 mg/ml solución para perfusión en niños. Se ha utilizado un rango de dosis entre 80-160 mg/m² cada 6 horas (320-640 mg/m²/día). La exposición tras la dosis de 120 mg/m² cada 6 horas se corresponde aproximadamente a una dosis oral de 180 mg/m² 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/m² al día administrados en 3 o 4 tomas que se corresponde, aproximadamente, con una dosis por vía intravenosa de 240-320 mg/m²/día administrados en 3 o 4 veces.

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 Altan 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 (0,2 ml/kg) por vía oral cada 6 horas empezando en las 12 horas siguientes al nacimiento y continuando hasta las 6 semanas de edad.

Se debe prestar atención al calcular las dosis para neonatos, ya que los volúmenes requeridos de solución oral son muy pequeños. Para facilitar la precisión en la dosificación, se debe usar una jeringa del tamaño adecuado y con una graduación de 0,1 ml y así asegurar una dosificación oral precisa a los neonatos.

Los niños que no puedan recibir la dosificación por vía oral deberán recibir Zidovudina Altan 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, se debe interrumpir la perfusión con zidovudina y reiniciar el tratamiento por vía oral.

Ajustes de dosis en pacientes con reacciones adversas hematológicas

Se puede precisar una interrupción del tratamiento con Zidovudina Altan 2 mg/ml solución para perfusión en pacientes cuyos niveles de hemoglobina o cuyos recuentos de neutrófilos disminuyan a valores clínicamente significativos. Se deben excluir otras causas potenciales de anemia o neutropenia. Se debe considerar una reducción de dosis o interrupción del tratamiento con Zidovudina Altan si no existen alternativas terapéuticas (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 de estos pacientes antes y durante el uso de Zidovudina Altan 2 mg/ml solución para perfusión.

Dosis en Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia 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. Para pacientes con

enfermedad renal terminal mantenida en hemodiálisis y diálisis peritoneal, la dosis recomendada es 100 mg cada 6-8 horas (300 mg-400mg diaria) (ver sección 5.2).

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, debido a la gran variabilidad en la exposición a zidovudina en pacientes con enfermedad hepática moderada-grave, 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

Zidovudina Altan 2 mg/ml solución para perfusión está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida 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 Altan 2 mg/ml solución para perfusión no cura la infección por VIH o el SIDA. Los pacientes que reciben Zidovudina Altan o cualquier otra terapia antiretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH.

El uso concomitante de rifampicina o estavudina con zidovudina debe evitarse (ver sección 4.5).

Reacciones adversas hematológicas: Anemia (normalmente no se observa antes de las primeras seis semanas de tratamiento con Zidovudina Altan 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 (ver sección 4.8).

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 Altan 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 Altan 2 mg/ml solución para perfusión a una dosis reducida. Se dispone de pocos datos sobre la utilización de Zidovudina Altan 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 zidovudina 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 zidovudina 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 administre zidovudina 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.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero: Se ha demostrado que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan daño mitocondrial de diferente grado, Siendo mas marcado con la estavudina, didanosina y la zidovudina. Se han observado casos de disfunción mitocondrial en niños VIH-negativos expuestos durante la gestación y/o tras el nacimiento a análogos de nucleósidos, estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina.. 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: El tratamiento con zidovudina se ha asociado con la pérdida de grasa subcutánea, que ha sido relacionada con la toxicidad mitocondrial. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia está relacionada con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa, que es mas evidente en la cara, extremidades y nalgas, puede no ser reversible cuando se cambia a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes deben ser evaluados regularmente para detectar signos de lipoatrofia durante el tratamiento con zidovudina y los medicamentos que contienen zidovudina. Se debe cambiar el tratamiento a un régimen alternativo si existe sospecha de desarrollo de lipoatrofia.

Peso y parámetros metabólicos: Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Enfermedad hepática: El aclaramiento de zidovudina en pacientes con disfunción hepática leve sin cirrosis [Índice Child-Pugh de 5-6] es similar al observado en individuos sanos, por tanto no es necesario ajuste de dosis. En pacientes con enfermedad hepática moderada-severa [Índice Child-Pugh de 7-15] no se pueden

hacer recomendaciones de dosis específicas debido a la gran variabilidad de exposición a zidovudina, por tanto no se recomienda el uso de zidovudina con estos pacientes.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con 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 consúltase 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).

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral de combinación (TARC), en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral de combinación. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

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).

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

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

Este medicamento contiene 354 mg (15,4 mmol) de sodio por cada 100 ml, equivalente a 17,7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

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. Debe evitarse la administración de zidovudina junto con rifampicina (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Zidovudina administrada en combinación con estavudina resultan antagonistas entre sí *in vitro*. Deberá evitarse el uso de estavudina 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 Altan 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.

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

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

Se ha notificado exacerbación de la anemia debido a la ribavirina cuando zidovudina es parte del régimen utilizado para tratar el VIH, aunque queda por dilucidar el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un mayor riesgo de anemia (ver sección 4.4). Si se ha establecido un régimen antirretroviral de combinación, se debe considerar la sustitución de la zidovudina. Esto sería especialmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

El tratamiento simultáneo, especialmente la terapia aguda, con fármacos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorrubicina) 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 controlados no indican un riesgo significativamente aumentado de reacciones adversas a zidovudina con cotrimoxazol, pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir cuando se usan dosis para profilaxis.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

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

embarazadas con el tratamiento subsiguiente a sus niños recién nacidos, ha demostrado reducir de forma significativa la incidencia de transmisión materno-fetal de VIH.

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

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

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

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:

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. Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Zidovudina Altan 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. 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/mm³. 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 B₁₂ fueron bajos al comenzar la terapia con zidovudina.

Los siguientes efectos han sido comunicados en pacientes tratados con Zidovudina Altan 2 mg/ml solución para perfusión.

Los acontecimientos adversos que se consideran al menos posiblemente relacionados con el tratamiento (reacciones adversas a medicamentos, RAM) 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 100), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y Muy raras ($< 1/10.000$).

| Clasificación de órganos del sistema (MedDRA) | Muy Frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|---|-----------------|---|--|---|-----------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | Anemia, neutropenia y leucopenia | Pancitopenia con hipoplasia medular, trombocitopenia | Aplasia de células rojas puras | Anemia aplásica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | Acidosis láctica en ausencia de hipoxemia, anorexia | |
| Trastornos psiquiátricos | | | | Ansiedad y depresión | |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Mareos | | Convulsiones, pérdida de agudeza mental, insomnio, parestesia, somnolencia | |
| Trastornos cardiacos | | | | Cardiomiopatía | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Disnea | Tos | |
| Trastornos gastrointestinales | Nauseas | Vómitos, diarrea y dolor abdominal | Flatulencia | Pigmentación de la mucosa oral, alteración del gusto y dispepsia. Pancreatitis. | |
| Trastornos hepatobiliares | | Elevación de los niveles en sangre de enzimas hepáticas y bilirrubina | | Alteraciones hepáticas tales como hepatomegalia grave con esteatosis | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | Erupción y prurito | Urticaria, pigmentación de las uñas y piel, y sudoración | |
| Trastornos musculoesqueléticos | | Mialgia | Miopatía | | |

| | | | | | |
|---|--|----------|--------------------------------------|--|--|
| y de tejido conjunto | | | | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Micción frecuente | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | | Ginecomastia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Malestar | Astenia, fiebre y dolor generalizado | Dolor en el pecho y síndrome gripal, escalofríos | |

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 Altan 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.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

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

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

Al inicio del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC), en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y

estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento(ver sección 4.4).

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar 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:

No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con zidovudina aparte de los enumerados como efectos indeseables.

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.

El seguimiento posterior debe ser el clínicamente indicado o recomendado por el centro nacional de intoxicaciones, cuando esté disponible.

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 α 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.

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

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

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

En el ensayo US ACTG076, se demostró que zidovudina era eficaz en la reducción de la incidencia de transmisión materno-fetal del VIH-1 (tasa de infección del 23 % para placebo frente al 8 % para zidovudina), cuando se administró (100 mg cinco veces al día) a mujeres embarazadas VIH-positivas (desde la semana 14-34 de embarazo) y a sus hijos recién nacidos (2 mg/kg cada 6 horas) hasta las 6 semanas de edad. En el estudio de más corta duración en el Centro para el Control de Enfermedades de Tailandia de 1998, el uso de terapia oral con zidovudina solamente (300 mg dos veces al día), desde la semana 36 de embarazo hasta el parto, también se redujo la incidencia de transmisión materno-fetal del VIH (porcentaje de infección del 19 % con placebo respecto al 9 % con zidovudina). Estos datos, y los datos procedentes de un estudio publicado en el que se compararon regímenes de tratamiento con zidovudina para prevenir la transmisión materno-fetal han demostrado que los tratamientos a corto plazo en las madres (desde la semana 36 de embarazo) son menos eficaces que los tratamientos más prolongados en las madres (desde la semana 14-34 de embarazo) en la reducción de la transmisión perinatal del VIH.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Adultos:

Absorción:

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 μ M respectivamente (o 1,1 y 0,1 μ g/ml).

Distribución:

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.

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

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

Biotransformación:

Zidovudina se elimina principalmente por conjugación hepática en forma de un metabolito glucuronizado inactivo. El principal metabolito de zidovudina en plasma y orina es el derivado 5'-glucurónido, siendo 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.

Eliminación:

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

Población pediátrica

Absorción:

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 µg/ml tras una dosis intravenosa de 80 mg de zidovudina/m² de área de superficie corporal, 2,26 µg/ml tras una dosis de 120 mg de zidovudina /m² y de 2,96 µg/ml tras una dosis de 160 mg/m².

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.

En niños, la media de la relación de la concentración de zidovudina entre 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, y una media de 0,87 determinada transcurridas 1- 5 horas de una administración intravenosa de 1 hora de perfusión. Durante la perfusión intravenosa continua, la media de la relación de la concentración en el líquido cefalorraquídeo/plasma en el estado de equilibrio fue de 0,24.

Biotransformación:

El principal metabolito es el 5'-glucurónido. Después de la administración intravenosa, el 29 % de la dosis administrada se recuperó inalterada en orina y el 45 % se excretó como derivado glucurónido.

Eliminación:

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.

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.

Personas de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

No se ha observado mutagenicidad en el test de Ames. Sin embargo, zidovudina 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.

Toxicidad reproductiva:

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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 Altan 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

Altan Pharmaceuticals, 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 2025