

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RETROVIR JARABE 50 mg/5 mL

Zidovudina

NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

RETROVIR jarabe 50 mg/5 mL

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Retrovir Jarabe que contiene 50 mg de zidovudina por cada 5 mL. Es transparente, de color amarillo pálido a rosado pálido y con olor a frutilla.

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Jarabe oral.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones Terapéuticas

Las formulaciones orales de zidovudina están indicadas en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y niños.

La zidovudina está indicada para su uso en mujeres embarazadas con VIH (sobre 14 semanas de gestación) y en sus recién nacidos, ya que se ha demostrado que reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (véase Embarazo y lactancia).

Dosis y Modo de Administración

La terapia con RETROVIR debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Adultos y adolescentes con un peso corporal mayor o igual a 30 kg:

La dosis recomendada de RETROVIR, combinado con otros agentes antirretrovirales, consiste en 250 ó 300 mg dos veces al día.

Niños

Jarabe oral:

Niños con un peso corporal mayor o igual a 9 kg y menor de 30 kg:

La dosis recomendada de RETROVIR consiste en 0,9 mL/kg (9 mg/kg) dos veces al día y administrados en forma concomitante con otros agentes antirretrovirales (p. ej. un niño de 15 kg requeriría una dosis de 13,5 mL de Jarabe dos veces al día). La dosificación máxima no debe exceder 300 mg (30 mL) administrados dos veces al día.

Niños con un peso corporal mayor o igual a 4 kg y menor de 9 kg:

La dosis recomendada de RETROVIR **Jarabe** consiste en 1,2 mL/kg (12 mg/kg) administrados dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales. (p. ej. un neonato de 5 kg requeriría una dosis de 6 mL de Jarabe dos veces al día).

Dosis en pacientes geriátricos:

La farmacocinética de la zidovudina no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad, por lo que no se dispone de datos específicos, pero debido a la disminución en la función renal y a las alteraciones en los parámetros hematológicos asociados con la edad, se aconseja especial cuidado en este grupo de pacientes.

Dosis en presencia de insuficiencia renal:

En aquellos pacientes que exhiben insuficiencia renal severa, las dosis diarias de 300 a 400 mg deben resultar adecuadas. Es posible que los parámetros hematológicos y la respuesta clínica influyan en la necesidad de realizar ajustes subsiguientes en la dosificación. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no poseen efecto significativo alguno sobre la eliminación de RETROVIR, pero aumentan el grado de eliminación del metabolito glucurónido. En aquellos pacientes con nefropatías en etapa terminal que se mantienen bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis recomendada consiste en 100 mg administrados cada 6 a 8 horas (véase Farmacocinética).

Dosis en presencia de insuficiencia hepática:

Los datos de pacientes con cirrosis sugieren que en los pacientes con insuficiencia hepática puede ocurrir una acumulación de zidovudina, debido a una disminución en la glucuronidación. Puede requerirse un ajuste de la dosis, pero como sólo se dispone de pocos datos, no pueden hacerse recomendaciones precisas. En caso que no sea factible monitorear los niveles plasmáticos de zidovudina, el médico deberá supervisar al paciente para detectar signos de intolerancia y ajustar la dosis y/o aumentar el intervalo entre las dosis, según sea conveniente.

Ajustes de la dosis en pacientes con reacciones hematológicas adversas:

Puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir la terapia con RETROVIR en aquellos pacientes cuyos niveles de hemoglobina bajen a niveles entre 7,5 g/dL (4,65 mmol/L) y 9 g/dL (5,59 mmol/L) o cuyo recuento de neutrófilos baje a niveles entre $0,75 \times 10^9/L$ y $1,0 \times 10^9/L$, (véanse Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

Dosis para la prevención de la transmisión materno-fetal

Se ha mostrado que los siguientes regímenes de dosificación de RETROVIR son eficaces:

- *Estudio ACTG 076:* La dosis recomendada de RETROVIR para las mujeres embarazadas (con más de 14 semanas de gestación) deben recibir 500 mg/día por vía oral (100 mg cinco veces al día) hasta el inicio del trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y parto, RETROVIR debe administrarse por vía intravenosa a razón de 2 mg/kg de peso corporal en 1 hora, seguido por una perfusión intravenosa continua a 1 mg/kg/hora hasta que se haya puesto un clamp en el cordón umbilical.

Los neonatos deben recibir 0,2 mL/kg (2 mg/kg de peso corporal) de RETROVIR Jarabe cada 6 horas por vía oral, comenzando dentro de 12 horas después del nacimiento y continuando hasta las 6 semanas de edad.

Se debe usar una jeringa de tamaño apropiado con una graduación de 0,1 mL para asegurar una dosificación precisa en los neonatos.

Tabla 1: Ejemplos de recomendaciones de dosificación neonatal para Retrovir Jarabe para la prevención de la transmisión de madre a hijo (PMTCT) del VIH en neonatos.

<i>Peso corporal del neonato en kilogramos (kg)</i>	<i>Volumen total de la dosis en mililitros (mL) 0,2mL/kg</i>	<i>¿Con qué frecuencia debe tomarse cada dosis (en 24 horas)?</i>	<i>Dosis de zidovudina en miligramos (mg) 2mg/kg</i>
2,0 kg	0,4 mL	4 veces	4 mg
5,0 kg	1,0 mL	4 veces	10 mg

En los lactantes que no pueden tomar dosis orales, RETROVIR debe administrarse por vía intravenosa a una dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal por Perfusión IV durante 30 minutos cada 6 horas.

- *Estudio realizado en Centros para el Control de Enfermedades de Tailandia (CDC):* La dosis recomendada de RETROVIR, para administrarse en mujeres embarazadas a partir de la semana 36 de gestación, consiste en 300 mg de RETROVIR administrados vía oral, dos veces al día hasta que comience el trabajo de parto y cada tres horas desde el inicio del trabajo de parto hasta el parto.

Contraindicaciones

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

Las formulaciones RETROVIR no deben administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (menos de $0,75 \times 10^9/L$) o con niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menos de 7,5 g/dL ó 4,65 mmol/L) (véase Advertencias y Precauciones).

Advertencias Precauciones

Deberá advertirse a los pacientes sobre el uso concomitante de medicamentos autoadministrados (véase Interacciones).

Es necesario advertir a los pacientes que no se ha comprobado que la terapia prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación con sangre. Deben seguirse tomando precauciones adecuadas.

RETROVIR no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos

de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana.

Las mujeres embarazadas que estén considerando emplear RETROVIR durante el embarazo para prevenir la transmisión del VIH a sus recién nacidos, deben ser informadas que a pesar de la terapia, en algunos casos aún puede ocurrir la transmisión.

Efectos adversos hematológicos: Puede esperarse que en los pacientes con enfermedad por VIH, sintomática y avanzada, y que están recibiendo RETROVIR, se presente anemia (usualmente no observada antes de las 6 semanas de terapia con RETROVIR, pero que ocasionalmente ocurre antes), neutropenia (usualmente no observada antes de las 4 semanas de terapia, pero que ocasionalmente ocurre antes) y leucopenia (usualmente secundaria a la neutropenia). Estas reacciones ocurrieron más frecuentemente a dosis altas (1200-1500 mg/día) y en pacientes con deficiente reserva de médula ósea antes del tratamiento, particularmente con la enfermedad avanzada por VIH.

Los parámetros hematológicos deben monitorearse cuidadosamente. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, se recomienda que las pruebas sanguíneas se realicen al menos cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de terapia, y posteriormente a lo menos una vez al mes. En los pacientes con enfermedad temprana por VIH (en los que la reserva de médula ósea generalmente es buena), los efectos adversos hematológicos son infrecuentes. Dependiendo de la condición general del paciente, las pruebas sanguíneas pueden efectuarse con menor frecuencia, por ejemplo, cada 1 a 3 meses.

Si el nivel de hemoglobina desciende entre 7,5 g/dL (4,65 mmol/L) y 9 g/dL (5,59 mmol/L), o el recuento de neutrófilos baja a niveles entre $0,75 \times 10^9/L$ y $1,0 \times 10^9/L$, la dosis diaria puede reducirse hasta que haya evidencia de recuperación de la médula ósea; alternatively, la recuperación puede mejorarse mediante una breve interrupción (2-4 semanas) de la terapia con RETROVIR. La recuperación de las reservas de médula usualmente se observa dentro de 2 semanas, después de lo cual puede restablecerse la terapia con RETROVIR a una dosis reducida. En los pacientes con anemia significativa, los ajustes en la dosis no necesariamente eliminan la necesidad de transfusiones (véase Contraindicaciones).

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis: Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar antirretrovirales del tipo análogos de nucleósido, ya sea solos o en combinación, incluyendo zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución cuando se administre RETROVIR, particularmente a los que se sabe tienen factores de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con RETROVIR debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle evidencia clínica o de laboratorio que sugiera

acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

Lipoatrofia: El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y glúteos, puede ser sólo parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses tras cambiar a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes deben ser regularmente evaluados por signos de lipoatrofia durante la terapia con RETROVIR y otros productos que contienen zidovudina (Combivir y Tricivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

Lípidos séricos y glucosa en sangre Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica (IRIS por sus siglas en Inglés): En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento.

También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C: Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y se debe considerar reemplazar zidovudina en un régimen antirretroviral de combinación (ART), si este ya se encuentra establecido.

Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Interacciones

La zidovudina se elimina principalmente por conjugación hepática, en forma de un metabolito principalmente glucuronizado inactivo. Las sustancias activas que se eliminan por metabolismo hepático, especialmente a través de la glucuronización, pueden tener el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina. Las interacciones que se mencionan a continuación no deben

considerarse como exhaustivas, sino que son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Atovacuona: la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, los datos farmacocinéticos han demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad metabólica de la zidovudina a su metabolito glucurónido (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónido disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de la NPC (neumonía por *P.carinii*) aguda, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un período prolongado.

Claritromicina: Los comprimidos de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: Se observó un aumento modesto en la $C_{máx}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina, aunque no hubo ningún tipo de alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina no tiene efecto en la farmacocinética de la lamivudina.

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben RETROVIR, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que los niveles de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben ambos medicamentos.

Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el área bajo la curva (ABC) de la zidovudina, disminuyendo la glucuronidación. La excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la zidovudina misma) se reduce en presencia de probenecid.

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el área bajo la curva de la zidovudina en $48\% \pm 34\%$. Sin embargo, se desconoce la significancia clínica de esto.

Estavudina: La zidovudina puede inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina cuando los dos medicamentos se usan concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el empleo de estavudina en combinación con zidovudina.

Varios: Otras sustancias activas, entre ellas, pero no exclusivamente las siguientes: aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxazepam, lorazepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, pueden alterar el metabolismo de la zidovudina al inhibir competitivamente la glucuronidación o al inhibir directamente el metabolismo microsomal hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con RETROVIR, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona,

pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas al RETROVIR. Si se requiere administrar una terapia concomitante con cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional mediante el monitoreo de la función renal y de los parámetros hematológicos. Si es necesario debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más de los agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento de RETROVIR puedan seguir experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a RETROVIR con estos medicamentos.

Embarazo y la Lactancia

Fertilidad:

No existen datos concernientes al efecto de RETROVIR sobre la fertilidad femenina. En el varón, se ha observado que la zidovudina carece de efectos sobre el recuento, morfología o motilidad de los espermatozoides.

Embarazo:

Zidovudina se ha evaluado en el Registro Antirretroviral del Embarazo (APR por sus siglas en inglés) en más de 13.000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información humana disponible en el APR no muestra un aumento del riesgo de defectos mayores al nacimiento por zidovudina comparado con la tasa de incidencia general (véase Estudios Clínicos).

No se ha establecido el uso seguro de zidovudina en el embarazo humano en estudios de investigación de anomalías congénitas adecuados y bien controlados. Por lo tanto, la administración de RETROVIR en el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado es mayor que los posibles riesgos para el feto.

Se ha demostrado que la zidovudina atraviesa la placenta humana (véase Farmacocinética). Zidovudina se ha asociado con hallazgos en estudios de reproducción animal (véase Información No-Clínica). Las mujeres embarazadas que estén considerando usar RETROVIR durante el embarazo deben estar conscientes de estos hallazgos.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, *in utero* o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, crisis convulsivas y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, *in utero* o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Transmisión materno-fetal:

En el estudio ACTG-076, se ha mostrado que el uso de RETROVIR en mujeres embarazadas con más de 14 semanas de gestación, con el posterior tratamiento de sus recién nacidos, reduce significativamente la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (tasa de infección de 23% para el placebo contra 8% para la zidovudina). La terapia con RETROVIR oral se inició entre las semanas 14 y 34 de la gestación, y se continuó hasta el inicio del trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y en el parto se administró RETROVIR por vía intravenosa. Los recién nacidos recibieron RETROVIR por vía oral hasta las 6 semanas de edad. A los lactantes incapaces de recibir dosificaciones orales, el medicamento se les administró por vía intravenosa.

En el estudio de 1998 del CDC en Tailandia, el uso de solamente terapia con RETROVIR oral, a partir de la semana 36 de gestación hasta el parto, redujo significativamente la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (tasa de infección de 19% para el placebo contra 9% en el tratado con RETROVIR). Ninguna de las madres de este estudio amamantó a su bebé.

Se desconoce si existen consecuencias a largo plazo de la exposición *in utero* y de lactantes a la zidovudina. Con base en los hallazgos de carcinogenicidad y mutagenicidad en animales, no es posible excluir algún riesgo carcinogénico en los seres humanos (véase Datos Preclínicos de Seguridad). Se desconoce la pertinencia de estos hallazgos en los lactantes, tanto infectados como no infectados, expuestos a la zidovudina. Sin embargo, se debe advertir sobre la existencia de estos hallazgos a las mujeres que consideren emplear RETROVIR durante el embarazo.

Lactancia:

Los expertos en salud recomiendan que, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus recién nacidos para evitar la transmisión del VIH. En lugares en los cuales la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de la administración de una única dosis de 200 mg de zidovudina a mujeres infectadas con VIH, la concentración promedio de zidovudina fue similar en la leche humana y en el suero.

En otros estudios siguiendo la administración oral repetida de 300 mg de zidovudina dos veces al día (administrada ya sea sola o como COMBIVIR o TRICIVIR) la relación plasma materno-leche materna varió entre 0,4 y 3,2. La concentración plasmática promedio de zidovudina en el lactante fue de 24 ng/mL en un estudio, y fue más baja que el nivel límite de cuantificación del ensayo (30 ng/mL) en otro estudio. No se determinaron los niveles intracelulares de trifosfato de zidovudina (metabolito activo de zidovudina) en lactantes amamantando por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas del componente original.

Efectos en la Habilidad para Conducir Vehículos y Utilizar Maquinarias

No se han realizado estudios para investigar el efecto de RETROVIR en la capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Además, con base en la farmacología de la sustancia activa, se pronostica que no habrá un efecto nocivo en estas actividades. No obstante, cuando se considere la capacidad del paciente para conducir vehículos u operar maquinarias, debe tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos del RETROVIR.

Efectos Adversos

El perfil de eventos adversos parece ser similar en adultos y en niños. Se han reportado los siguientes eventos en pacientes tratados con Retrovir.

Para la clasificación de los efectos indeseables en términos de la frecuencia, se ha usado la siguiente convención: Muy comunes ($>1/10$), comunes ($>1/100$ y $<1/10$), no común ($>1/1.000$ y $<1/100$), raros ($>1/10.000$ y $<1/1.000$) y muy raros ($<1/10.000$).

Trastornos hematológicos y linfáticos

Comunes: Anemia (que pudiera requerir de transfusiones), neutropenia y leucopenia.

Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia al administrar dosis mayores (1.200-1.500 mg/día) y en pacientes que padecen la enfermedad por VIH en etapa avanzada (especialmente en presencia de una reserva medular deficiente antes del tratamiento) y, en particular, en los pacientes cuyos recuentos de células CD4 son inferiores a $100/\text{mm}^3$. Es posible que se vuelva necesario hacer una reducción en la dosificación o interrumpir la terapia (véase Advertencias y Precauciones). También se observó un aumento en la incidencia de casos de neutropenia en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B₁₂ fueron bajos al inicio de la terapia con RETROVIR.

No común: Trombocitopenia y pancitopenia (con hipoplasia medular).

Raros: Aplasia eritrocítica pura.

Muy Raros: Anemia aplásica.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Común: Hiperlactatemia.

Raros: Acidosis láctica, (véase Advertencias y Precauciones), anorexia.

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea (véase Advertencias y Precauciones).

Trastornos psiquiátricos

Raros: Ansiedad y depresión.

Trastornos neurológicos

Muy comunes: Cefalea.

Comunes: Mareos.

Raros: Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de la agudeza mental, convulsiones.

Trastornos cardiacos

Raros: Miocardiopatía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

No común: Disnea.

Raros: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: Náusea.

Comunes: Vómito, dolor abdominal y diarrea.

No común: Flatulencia.

Raros: Pigmentación de la mucosa oral, trastornos del sentido del gusto y dispepsia. Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Comunes: Aumento en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Raros: Trastornos hepáticos, como hepatomegalia severa con esteatosis.

Trastornos cutáneos y subcutáneos

No común: Exantema y prurito.

Raros: Pigmentación de la piel y uñas, urticaria y sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Común: Mialgia.

No común: Miopatía.

Trastornos renales y urinarios

Raros: Polaquiuria.

Trastornos del sistema reproductor y de las glándulas mamarias

Raros: Ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Malestar general.

No común: Fiebre, dolor generalizado y astenia.

Raros: Escalofríos, dolor en el pecho y síndrome similar a influenza.

Los datos disponibles, tanto de estudios controlados con placebo como de los estudios abiertos, indican que la incidencia de náusea y otros eventos clínicos adversos frecuentemente reportados, disminuye consistentemente a través del tiempo durante las primeras semanas de terapia con RETROVIR.

Eventos adversos con RETROVIR usado para la prevención de la transmisión materno-fetal:

En un estudio controlado con placebo (ACTG 076), el RETROVIR fue bien tolerado en mujeres embarazadas, a las dosis recomendadas para esta indicación. Los eventos clínicos adversos y las anomalías de las pruebas de laboratorio fueron similares en los grupos de RETROVIR y de placebo.

En la misma prueba, y en los lactantes expuestos a RETROVIR para esta indicación, las concentraciones de hemoglobina fueron marginalmente más bajas que las observadas en los lactantes del grupo tratado con placebo, mas no se requirieron transfusiones. Los casos de anemia se resolvieron dentro de un plazo de 6 semanas después de completarse la terapia con RETROVIR. Otros efectos adversos clínicos y anormalidades en las pruebas de laboratorio fueron similares en los grupos tratados con RETROVIR y con placebo. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la exposición *in utero* y en lactantes a RETROVIR.

Sobredosis

No se han identificado otros síntomas o signos específicos después de la sobredosificación aguda con RETROVIR, distintos de los que se listan como efectos adversos, como por ejemplo fatiga, cefalea, vómito y comunicaciones ocasionales de alteraciones hematológicas. En el seguimiento de una comunicación en la que un paciente tomó una cantidad inespecífica de RETROVIR, los niveles sanguíneos de zidovudina fueron más de 16 veces superiores al nivel terapéutico normal, pero no hubo secuelas clínicas, bioquímicas o hematológicas que se identificaran a corto plazo.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes, en busca de indicios de toxicidad (véase Efectos Adversos), y proporcionar la terapia de soporte que sea necesaria.

Aparentemente, tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal poseen un efecto limitado sobre la eliminación de zidovudina, pero favorecen la eliminación del metabolito glucurónico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido - ATC código J05A F01.

La zidovudina es un agente antiviral altamente activo *in vitro* contra los retrovirus, incluyendo al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La zidovudina sufre fosforilación tanto en las células infectadas como en las no infectadas, para convertirse en el derivado de monofosfato (MP), por acción de la enzima timidina cinasa celular. La subsiguiente fosforilación de la zidovudina-MP al derivado difosfato (DP) y posteriormente al derivado trifosfato (TP), es catalizada por la enzima timidilato cinasa celular y por cinasas no específicas, respectivamente. La zidovudina-TP actúa como inhibidor y como sustrato de la transcriptasa inversa viral. La formación subsiguiente de ADN proviral queda bloqueada por la incorporación de la zidovudina-TP en la cadena y por la subsiguiente terminación de la cadena. La competencia de la zidovudina-TP por la transcriptasa inversa del VIH es aproximadamente 100 veces mayor que la competencia por la polimerasa alfa del ADN celular. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, lamivudina e interferón alfa).

La resistencia a los análogos de timidina (de los cuales la zidovudina es uno de ellos) está bien caracterizada, y es conferida por la acumulación progresiva de hasta de 6 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 por lo menos 4 de las 6 mutaciones. Estas mutaciones solas que confieren resistencia a los análogos de timidina, no

causan un nivel elevado de resistencia cruzada a ninguno de los otros nucleósidos, permitiendo el uso subsecuente de cualquier otro inhibidor de la transcriptasa inversa aprobado.

Dos patrones de mutaciones confieren resistencia a múltiples fármacos; el primero caracterizado por mutaciones en la transcriptasa inversa del VIH en los codones 62, 75, 77, 116 y 151, y el segundo que típicamente involucra a la mutación T69S más la inserción de un par de 6 bases en la misma posición, resultan en la resistencia fenotípica a la zidovudina, así como a otros inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo nucleosídico aprobados. Cualquiera de estos dos patrones de desarrollo de mutaciones que confieren resistencia a múltiples fármacos de tipo nucleosídico, limita gravemente las opciones terapéuticas futuras.

Se ha reportado una sensibilidad reducida *in vitro* a la zidovudina en virus de VIH aislados de pacientes que han recibido cursos prolongados de terapia con RETROVIR. La información disponible indica que para la enfermedad temprana por VIH, la frecuencia y el grado de reducción de la sensibilidad *in vitro* son notablemente menores que en la enfermedad avanzada.

Se están investigando las relaciones entre la susceptibilidad *in vitro* del VIH a la zidovudina y la respuesta clínica a la terapia. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas, y por lo tanto los resultados pueden variar de acuerdo con los factores metodológicos.

Los estudios *in vitro* de zidovudina combinada con lamivudina, indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando simultáneamente adquieren resistencia a la lamivudina. La evidencia de los estudios clínicos muestra que la lamivudina más zidovudina retarda la aparición de aislados resistentes a la zidovudina en pacientes previamente que no han recibido terapia antirretroviral.

La zidovudina ha sido ampliamente utilizada como un componente de la terapia antirretroviral combinada con otros agentes antirretrovirales de la misma clase (inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo nucleosídico) o de diferentes clases (inhibidores de proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleosídico).

Profilaxis post-exposición (PPE).

Las guías internacionalmente reconocidas (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, CDC – por su sigla en inglés - junio de 1998), recomiendan que, en caso de exposición accidental a sangre infectada con VIH, por ejemplo, al pincharse con una aguja de jeringa, debe administrarse prontamente una combinación de RETROVIR y Epivir (en un lapso de una a dos horas). En los casos de mayor riesgo de infección, en el régimen debe incluirse un inhibidor de proteasa. Se recomienda que la profilaxis antirretroviral se continúe durante cuatro semanas. No se han realizado estudios clínicos controlados de la profilaxis posterior a la exposición, y los datos de apoyo son limitados. Es posible que todavía ocurra seroconversión, a pesar del rápido tratamiento con agentes antirretrovirales.

Farmacocinética

Absorción

La zidovudina se absorbe óptimamente desde el intestino y, a todos los niveles de dosificación estudiados, la biodisponibilidad fue del 60 al 70%. Según un estudio de Fase I, las concentraciones plasmáticas promedio en estado regular, tanto máxima ($C_{ss}^{máx}$) como mínima ($C_{ss}^{mín}$), posteriores a la administración oral de zidovudina (en solución) a dosis de 5 mg/kg administrados cada 4 horas, fueron de 7,1 y 0,4 micromoles (ó 1,9 y 0,1 microgramos/mL), respectivamente. Según un estudio de bioequivalencia, los niveles promedio de $C_{ss}^{máx}$ y $C_{ss}^{mín}$ obtenidos después de administrar oralmente cápsulas de zidovudina cada 4 horas, así como dosis normalizadas a 200 mg, fueron de 4,5 micromoles (ó 1,2 microgramos/mL) y 0,4 micromoles (ó 0,1 microgramos/mL), respectivamente.

Bioequivalencia:

En los pacientes infectados con VIH que reciben terapia con RETROVIR, el comprimido de RETROVIR de 300 mg en el estado estacionario fue bioequivalente a la cápsula de 250 mg, cuando se ajustó a la dosis. Como la cinética de la zidovudina es independiente de la dosis después de la administración de múltiples dosis orales, los comprimidos de RETROVIR de 200 mg con una formulación idéntica a la de los comprimidos de 300 mg también pueden considerarse bioequivalentes a las cápsulas de 250 mg, después de ajustar a la dosis.

En los pacientes, se ha observado que la formulación RETROVIR en solución oral es bioequivalente a RETROVIR en cápsulas, en lo que respecta al área por debajo de la curva de concentración plasmática de zidovudina-tiempo (ABC). Después de la administración de la solución oral, la absorción de RETROVIR fue marginalmente más rápida que la observada después de la administración de cápsulas, con tiempos medios para alcanzar concentraciones máximas de 0,5 y 0,8 horas, respectivamente. Los valores medios de la $C_{ss}^{máx}$, normalizada a la dosis de 200 mg, fueron de 5,8 micromoles (ó 1,55 microgramos/mL) y 4,5 micromoles (1,2 microgramos/mL) para la solución oral y las cápsulas, respectivamente. Estos datos surgieron a partir del uso de la formulación norteamericana de RETROVIR en jarabe oral, pero se puede considerar que aplican de igual manera para la formulación RETROVIR en solución oral.

Solución para perfusión:

Se observó una cinética independiente de la dosis en los pacientes que recibieron infusiones de 1 hora, de 1 a 5 mg/kg y a un régimen de tres a seis veces al día. El promedio de las concentraciones plasmáticas en estado estacionario, tanto máximas ($C_{ss}^{máx}$) como mínimas ($C_{ss}^{mín}$) en adultos, después de administrar una perfusión de 1 hora de 2,5 mg/kg cada 4 horas, fueron de 4,0 y 0,4 micromoles, respectivamente (ó 1,1 y 0,1 microgramos/mL).

Distribución:

En los estudios con RETROVIR intravenoso, la vida media plasmática terminal fue de 1,1 horas, la depuración corporal total promedio fue de 27,1 mL/min/kg, y el volumen aparente de distribución fue de 1,6 L/kg.

En adultos, se encontró que el promedio de la relación de las concentraciones de zidovudina en líquido cefalorraquídeo y plasma, 2 a 4 horas después de la dosificación es de aproximadamente 0,5. Los datos indican que la zidovudina atraviesa la placenta y se encuentra en el líquido amniótico y en la sangre fetal. También se ha detectado zidovudina en el semen y en la leche materna.

La unión a las proteínas plasmáticas es relativamente baja (de 34 a 38%) y no se anticipan interacciones con otras sustancias activas que involucren el desplazamiento del sitio de unión.

Metabolismo:

El 5'-glucurónido de zidovudina es el principal metabolito tanto en plasma como en orina, representando aproximadamente el 50 al 80% de la dosis administrada que se elimina por excreción renal. Se ha identificado a la 3' amino-3'- desoxitimidina (AMT) como un metabolito de la zidovudina que se forma después de la administración intravenosa.

Eliminación:

La depuración renal de la zidovudina excede en gran medida a la depuración de creatinina, lo que indica que ocurre una importante secreción tubular.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Niños:

En los niños mayores de 5 a 6 meses de edad, el perfil farmacocinético de la zidovudina es similar al de los adultos.

La zidovudina se absorbe óptimamente de los intestinos y, a todos los niveles de dosificación estudiados, su biodisponibilidad fue del 60 al 74%, con una media del 65%. Los niveles de $C_{ss}^{máx}$ fueron de 4,45 micromoles (1,19 microgramos/mL), después de la administración de una dosis de 120 mg de zidovudina (en solución)/m² de área de superficie corporal y de 7,7 micromoles (2,06 microgramos/mL) al administrar 180 mg/m² de área de superficie corporal.

En niños, la relación media de la concentración de zidovudina en líquido cefalorraquídeo/plasma varió de 0,52 a 0,85 determinada durante la terapia oral de 0,5 a 4 horas después de la administración, y fue de 0,87 cuando se determinó durante la administración I.V. de 1 a 5 horas después de 1 hora de perfusión. Durante la perfusión I.V. continua, la relación media de la concentración en líquido cefalorraquídeo/plasma en estado de equilibrio fue 0,24.

Durante la dosificación intravenosa, la vida media terminal promedio en el plasma y la depuración corporal total fueron de 1,5 horas y 30,9 mL/min/kg, respectivamente. El metabolito principal es el 5'-glucurónido. Después de la dosificación intravenosa, se recuperó en la orina un 29% de la dosis en forma inalterada, y el 45% se excretó como glucurónido. La depuración renal de zidovudina excedió considerablemente la depuración de creatinina, lo cual indica que hay lugar a una secreción tubular significativa.

Los datos disponibles sobre la farmacocinética en recién nacidos y niños pequeños indican que la zidovudina experimenta una glucuronidación reducida, con un aumento consecuente en su biodisponibilidad, una reducción en su depuración y una vida media más prolongada en los lactantes menores de 14 días de edad, pero posteriormente la farmacocinética parece ser similar a la comunicada en los adultos.

Pacientes geriátricos:

La farmacocinética de la zidovudina no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Insuficiencia renal:

Comparados con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia renal avanzada tienen una concentración plasmática máxima de zidovudina 50% mayor. La exposición sistémica (medida como el área bajo la curva de concentración de zidovudina-tiempo) aumentó en un 100%; la vida media no se alteró significativamente. En presencia de insuficiencia renal ocurre una importante acumulación del metabolito principal, el glucurónido, aunque parece que esto no causa toxicidad. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no tienen un efecto significativo en la eliminación de la zidovudina, mientras que la eliminación del metabolito glucurónido está aumentada (vea Dosis y Administración).

Insuficiencia hepática:

Los datos disponibles sobre pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que se presente una acumulación de zidovudina en aquellos pacientes con insuficiencia hepática, a causa de una disminución en la glucuronidación. Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación, pero como sólo se dispone de datos limitados, no es posible hacer recomendaciones precisas (véase Dosis y Administración).

Embarazo:

En un estudio realizado en ocho mujeres, durante el último trimestre de embarazo, se investigó la farmacocinética de la zidovudina. Al progresar la gravidez, no hubo indicios de acumulación de zidovudina. La farmacocinética de la zidovudina fue similar a la de las pacientes adultas no embarazadas. En forma coherente con la transmisión pasiva de zidovudina a través de la placenta, las concentraciones de este fármaco en el plasma de los recién nacidos fueron esencialmente iguales a las del plasma materno al momento del parto.

Estudios Clínicos

El Registro Antirretroviral del Embarazo (APR) ha recibido reportes de más de 13.000 exposiciones a zidovudina durante embarazos que resultaron en nacimientos vivos. Consistieron en más de 4.100 durante el primer trimestre, más de 9.300 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyó 133 y 264 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3,2% (2,7; 3,8%) y en el segundo/tercer trimestre, 2,8% (2,5; 3,2%).

Estos índices no son significativamente más altos que aquellos reportados en las dos poblaciones de los sistemas de vigilancia de base (2,72 por 100 nacimientos vivos y 4,17 por 100 nacimientos vivos respectivamente). El APR no mostró un riesgo aumentado de defectos mayores al nacimiento para zidovudina comparado con las tasas de incidencia generales.

Datos Preclínicos de Seguridad

- ***Carcinogenicidad, mutagenicidad***

No se observó evidencia de mutagenicidad en la prueba de Ames. Sin embargo, la zidovudina fue débilmente mutagénica en un ensayo en células de linfoma de ratón, y resultó positiva en un ensayo de transformación de células *in vitro*. Se observaron efectos clastogénicos en un estudio *in vitro* realizado en linfocitos humanos y en estudios *in vitro* en micronúcleos, con dosis orales repetidas en ratas y ratones. Un estudio citogenético *in vivo* en ratas, no mostró daño cromosómico. Un estudio realizado en linfocitos de sangre periférica de once pacientes con SIDA, mostró una mayor frecuencia de ruptura cromosómica en pacientes que habían recibido RETROVIR, en comparación con los que no lo recibieron. En un estudio piloto se demostró que la zidovudina se incorpora al ADN del núcleo de los leucocitos de los adultos, incluyendo a mujeres embarazadas que han recibido zidovudina como tratamiento para la infección por VIH, o para la prevención de la transmisión viral de la madre al hijo. La zidovudina también se incorporó al ADN de los leucocitos de sangre del cordón umbilical de niños cuyas madres fueron tratadas con zidovudina. Se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos.

En los estudios de carcinogenicidad oral con zidovudina en ratones y ratas, se observaron tumores en el epitelio vaginal, de aparición tardía. No se observaron otros tumores relacionados con la zidovudina en ninguno de los sexos de ninguna de las especies. Un posterior estudio de carcinogenicidad intravaginal confirmó la hipótesis de que los tumores vaginales fueron el resultado de la exposición local a largo plazo del epitelio vaginal del roedor a altas concentraciones de zidovudina no metabolizada en la orina. Es incierto el valor predictivo de los estudios de carcinogenicidad para los humanos, por lo que tampoco está clara la significancia clínica de estos hallazgos.

Además, se han realizado dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones. En un estudio, realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de EUA, se administró zidovudina a ratones hembras preñadas, a las máximas dosis toleradas, durante los días 12 a 18 de gestación. Un año después del nacimiento hubo un aumento en la incidencia de tumores de pulmón, hígado y del tracto reproductor femenino en la descendencia expuesta al más alto nivel de dosis (420 mg/kg peso corporal al término).

En el segundo estudio se administró zidovudina a ratones hembras, a dosis de hasta 40 mg/kg durante 24 meses, con una exposición que se inició prenatalmente en el día 10 de la gestación. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a tumores del epitelio vaginal de ocurrencia tardía, los cuales se observaron con una incidencia y tiempo de inicio similares al del estudio de carcinogenicidad oral estándar. De este modo, el segundo estudio no proporcionó evidencia que indique que la zidovudina actúe como un carcinógeno transplacentario.

Se concluyó que los datos de carcinogenicidad transplacentaria del primer estudio representan un riesgo hipotético, en tanto que está perfectamente probada la reducción en el riesgo de transfección materna del VIH hacia el niño no infectado, por efecto del empleo de zidovudina en el embarazo.

- ***Toxicología reproductiva:***

Los estudios con zidovudina en ratas y conejas preñadas han mostrado un aumento en la incidencia de muertes tempranas de los embriones. Un estudio separado en ratas encontró que dosis muy próximas a la dosis letal oral mediana, causaron un aumento en la incidencia de malformaciones fetales. No se observó evidencia de teratogenicidad a las dosis menores estudiadas.

La zidovudina no afectó la fertilidad de machos y hembras en los estudios en ratas.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de excipientes:

Jarabe oral RETROVIR:

Jarabe de glucosa hidrogenada, glicerina, ácido cítrico, benzoato de sodio, sacarina sódica, aroma fresa, aroma azúcar blanca, agua purificada c.s.p.

Incompatibilidades

Ninguna conocida.

Vida útil

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones Especiales para su Almacenamiento

RETROVIR jarabe: No almacenar a más de 30°C. Proteger de la luz.

Naturaleza y Contenido del Empaque

Jarabe de *RETROVIR*:

Frasco de vidrio ámbar con una tapa metálica o de plástico y relleno de polietileno, con una jeringa dosificadora de 10 ml contenida en el empaque, la cual debe ajustarse al frasco antes de emplearse.

Instrucciones para su Uso/Manejo

No se requieren instrucciones especiales.

Versión número: GDS37/IPI12