

día. Este efecto parece ser el resultado de una toxicidad mielosupresiva sinérgica, más que farmacocinética.

La administración concurrente deberá ser usada con extrema precaución.

Medicamentos que presentan metabolismo hepático por glucuronidación:

Paracetamol, aspirina, benzodiazepinas, cimetidina, indometacina, morfina y sulfonamidas, pueden en teoría, competir con la zidovudina por el metabolismo y disminuir el clearance de la zidovudina y esto puede, potencialmente incrementar el riesgo de toxicidad de la droga.

Probenecid: En un ensayo pequeño, fue observada una alta incidencia de rash en los pacientes que recibían concomitantemente ambos fármacos.

Ribavirina: Estudios *in vitro*, han demostrado que cuando se combina ribavirina con zidovudina, se comportan como antagonistas y no deben por lo tanto ser usados en forma conjunta.

Ribavirina inhibe la fosforilación de la zidovudina en su forma activa trifosfato.

No se informa interacción con otras drogas empleadas junto con la zidovudina para el tratamiento de infecciones oportunistas (sulfametoxazol trimetoprima, pirimetamina).

Sobredosis:

En caso de accidente por sobredosis o intoxicación, consulte inmediatamente al médico tratante o al hospital más cercano, aún en ausencia de cualquier sín-

toma. Como resultado de una dosis elevada puede darse náuseas, vómitos espontáneos o inducidos.

Otros síntomas reportados, incluyen ataxia, nistagmus, fatiga, convulsiones tónico-clónicas, incremento de los valores de las transaminasas hepáticas, anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Los casos reportados con dosis de más de 50 g no tuvieron secuelas permanentes. Los cambios hematológicos experimentados, también fueron transitorios y ninguno severo.

Conservación:

Conservar en su envase original en lugar fresco y seco.

Presentaciones:

- **Zetrotax[®] cápsulas:** Envases de 100; 500 y 1000 cápsulas siendo las dos últimas presentaciones para uso exclusivo de hospitales.

- **Zetrotax[®] jarabe:** Envases de 1; 50 y 100 frascos de 60; 120 y 240 ml siendo las dos últimas presentaciones para uso exclusivo de hospitales.

MANTENER FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 45.311

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.

Av. Elcano 4938 C1427CIU-Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

ZETROTAX[®]

ZIDOVUDINA

Cápsulas 100 mg - Jarabe 1 g/100 ml.

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula:

Cápsulas: Cada cápsula contiene:

Zidovudina.....100 mg.

Celulosa microcristalina 102, lactosa monohidrato, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio...c.s.

Jarabe: Cada 100 ml de jarabe contiene:

Zidovudina.....1 g.

Glicerina, sorbitol líquido al 70%, propilenglicol, citrato de sodio, sacarina sódica, esencia de durazno, agua purificada c.s.p.....100 ml.

Acción terapéutica:

Agente antiviral, activo frente a retrovirus.

Indicaciones:

La terapia con zidovudina está indicada para el manejo de los pacientes adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en quienes existe la evidencia de alteraciones de la inmunidad (recuento de linfocitos CD4 igual o menor de 500/mm³), sea o no sintomática. Además, está indicada para niños mayores de 3 meses de edad que presentan síntomas relacionados con la infección por HIV, o quienes, a pesar de encontrarse asintomáticos, presentan valores de laboratorio alterados, que indican una significativa inmunosupresión relacionada con la infección por HIV.

Posología y administración:

Adultos:

Para adultos con infección sintomática la dosis recomendada es de 100 mg (1 cápsula ó 10 ml de jarabe) cada 4 horas (dosis diaria total 600 mg).

Para adultos con infección asintomática la dosis recomendada es de 100 mg cada 4 horas, mientras el paciente se encuentra despierto (dosis diaria total 500 mg).

Niños:

La dosis recomendada en niños de 3 meses a 12 años de edad, es de 180 mg por m² de superficie corporal, cada 6 horas.

Monitoreo de los pacientes:

La toxicidad hematológica parece estar relacionada con el compromiso de la médula ósea, el pretratamiento, la dosis y duración de la terapia.

En pacientes con gran compromiso de la médula ósea, particularmente en pacientes con enfermedad sintomática avanzada, se recomienda el monitoreo frecuente de los índices hematológicos a fin de detectar rápidamente la aparición de anemia y/o granulocitopenia.

Se recomienda monitorear la función hepática a través del dosaje periódico de transaminasas (GPT Y GOT), fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Ajustes de la dosis:

La anemia severa (hemoglobina menor de 7,5 g/dl o una reducción menor al 25% de la línea de base) y/o la granulocitopenia severa (recuento de granulocitos de 750/mm³ o una reducción mayor del 50% de la línea de base) pueden requerir una suspensión de la terapia, hasta que se evidencie la recuperación de la médula ósea.

Para la anemia o la granulocitopenia menos severa, se podrá dar una reducción de la dosis diaria.

En los pacientes que desarrollan anemia severa, la reducción de la dosis, no necesariamente elimina la necesidad de transfusión.

Si la médula se recupera con la modificación de la dosis, el gradual incremento de la misma podrá ser apropiado, dependiendo de los índices hematológicos y de la tolerancia del paciente; se recomienda una modificación de dosis en pacientes con la función renal o hepática reducida.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

La relación riesgo/beneficio deberá ser cuidadosamente evaluada cuando existan cualquiera de los siguientes problemas médicos:

- Depresión de la médula ósea.
- Deficiencia de Vitamina B12 y/o ácido fólico.
- Alteración de la función hepática.

Advertencias:

La zidovudina ha sido estudiada varias veces en pacientes afectados de HIV tanto sintomáticos como no sintomáticos pero sólo por un corto período de tiempo.

Por lo tanto, la completa efectividad y seguridad de la terapia con la droga, no ha sido definida, especialmente en los tratamientos largos, en pacientes infectados que no llevan un estudio avanzado.

No existe evidencia clínica suficiente, como para recomendar una dosis en niños menores de tres meses de edad.

Precauciones:

Generales: La vía de eliminación de la zidovudina es la renal, luego de sufrir el metabolismo hepático, conjugada con ácido glucurónico.

Los pacientes con enfermedades renales y/o hepáticas, presentan un mayor riesgo de toxicidad frente a la zidovudina.

Carcinogénesis, mutagénesis y disminución de la fertilidad:

La zidovudina fue administrada oralmente en tres niveles de dosis a grupos separados de ratas y ratones (60 hembras y 60 machos en cada grupo). La dosis única inicial fue de 30, 60, 120 mg/kg/día en ratones y de 80, 220 y 600 mg/kg/día en ratas.

Las dosis en ratones, fueron reducidas a los 90 días a 20, 30 y 40 mg/kg/día, debido al tratamiento de la anemia relacionada, mientras que en las ratas, sólo la dosis mayor fue reducida a 450 mg/kg/día en el día 91 y luego a 300 mg/kg/día, en el día 279.

En los ratones, ocurrieron 7 neoplasmas vaginales tardíos (5 carcinomas escamosos no metastásicos, 1 papiloma escamoso y un pólipo escamoso) después de 19 meses en aquellos animales que recibieron las dosis más elevadas.

Un papiloma tardío apareció en la vagina de uno de los animales con dosis intermedia. Ningún tumor vaginal fue encontrado en los animales con dosis más bajas.

En las ratas, ocurrieron dos carcinomas escamosos no metastásicos vaginales tardíos, después de 20 meses en los animales que recibían las dosis mayores. No hubo tumores vaginales en los animales con dosis media y la más baja. No hubo ningún otro tipo de tumor relacionado con la droga en los animales de ambos sexos de ambas especies.

No se sabe cuán predictivos pueden ser los resultados de carcinogénesis en el hombre.

En las dosis que produjeron tumores en ratones y en ratas, la exposición a la droga (medida como el área bajo la curva) fue aproximadamente tres veces en ratones y 24 veces en ratas.

Ninguna evidencia de mutagenicidad (con o sin activación metabólica) fue observada en el estudio de mutagenicidad con las Ames Salmonella.

En un estudio de mutagenicidad realizado en células de linfoma de ratón L5178Y/TK+/+ la zidovudina fue débilmente mutagénica en ausencia de la actividad metabólica, únicamente en las concentraciones ensayadas más altas (4000 y 5000 µg/ml).

En presencia de actividad metabólica, la droga fue débilmente mutagénica en las concentraciones de 1000 µg/ml y en las mayores. No se observó ningún efecto en la fertilidad de las hembras y de los machos (medido por la tasa de embarazos) en las ratas que recibían dosis orales de 450 mg/kg/día.

Lactancia:

No se sabe si la zidovudina es excretada en la leche humana. Dado que muchas otras drogas son eliminadas con la leche humana y debido a las potenciales reacciones adversas serias que se pueden producir en los niños que toman pecho, las madres deberán interrumpir la lactancia si se someten a tratamiento con zidovudina.

Embarazo:

Categoría C en el embarazo:

Estudios teratológicos en ratas y conejos, con dosis orales de hasta 500 mg/kg/día, no revelaron evidencia de teratogenicidad con zidovudina. Las dosis usadas en los estudios teratológicos fueron para los picos de concentración plasmática, de 68 a 234 veces más en las ratas que los picos de concentración plasmática para el hombre y en los conejos, de 14 a 90 veces más que los picos de concentración plasmática en el hombre.

De todos modos, no se sabe si la zidovudina puede causar algún daño fetal cuando se la administra a una mujer embarazada.

La zidovudina debe ser administrada a la mujer embarazada si se considera claramente necesario.

Efectos adversos en adultos:

La incidencia más frecuente: Anemia, leucopenia o neutropenia.

De incidencia menos frecuente: Cambios en el recuento plaquetario.

De incidencia rara: Hepatotoxicidad (*), miopatía (**), y neurotoxicidad (confusión, alteración del humor, o mentales, convulsiones) pancreatitis, vasculitis, reacciones alérgicas (incluyendo un caso de anafilaxia), pigmentación de las uñas y acidosis láctica (***).

(*) El desarrollo de hepatomegalia severa con esteatosis, ha sido reportado con el uso de zidovudina, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática previa. El tratamiento con el fármaco debe ser suspendido en caso de rápida elevación de los niveles de transaminasas o hepatomegalia progresiva.

(**) Miopatía y miositis son dos efectos adversos que han sido asociados al uso prolongado de zidovudina.

(***) La acidosis láctica a pesar de ser un efecto adverso raro, debe ser considerada como relacionada a la administración de zidovudina cuando un paciente recibiendo terapia con este fármaco, desarrolle taquipnea, disnea y/o disminución de los niveles séricos de bicarbonato.

En estas circunstancias, la terapia con zidovudina debe ser discontinuada hasta que el diagnóstico de acidosis láctica relacionada al uso de la droga, sea excluido. La severidad y la frecuencia de los efectos adversos, asociados con el uso de zidovudina en los adultos, es mayor en los pacientes en los estadios más avanzados de infección que al inicio de la terapia.

Las siguientes tablas resumen la incidencia de los efectos hematológicos indeseables en los estudios controlados con placebos, clasificados por la severidad de la enfermedad por HIV en el inicio del tratamiento. (Ver Tabla 1)

Los informes de anemia en los pacientes que reciben zidovudina, son aparentemente el resultado de la insuficiente maduración de los eritrocitos, evidenciado por el aumento de la macrocitosis, mientras se usa la droga.

Los adultos infectados con HIV que participaron en estos ensayos, a menudo tenían síntomas y signos de enfermedades tipo HIV y/o experimentaron reacciones adversas en ocasiones durante el estudio. Es muy difícil distinguir los efectos adversos asocia-

dos con zidovudina, de los signos de enfermedad por HIV que ocurrían durante el estudio.

La siguiente tabla resume los efectos adversos que ocurrían en al menos el 5% de los pacientes adultos infectados con HIV en un estado avanzado de la enfermedad tratados con zidovudina. De los puntos señalados, sólo dolor de cabeza severo, náuseas, insomnio y mialgia, fueron informados con una tasa mayor.

Porcentaje de pacientes con efectos clínicos en el estudio de enfermedad por HIV avanzada: (Ver Tabla 2).

A continuación se indican los efectos adversos que se dieron en menos del 5% de los adultos tratados con zidovudina durante el estadio avanzado de la enfermedad por HIV.

Dado que muchos de éstos también se dieron en los pacientes tratados con placebo, su relación con la droga es desconocida.

Manifestaciones generales:

Dolor corporal, escalofríos, eczema de labios, síndrome gripal, hiperalgesia, dolor de espalda, dolor de pecho, linfadenopatías.

Cardiovasculares:

Gastrointestinales: Constipación, disfgia, edema de lengua, dispepsia, flatulencia, encías sangrantes, hemorragia rectal, úlceras bucales.

Musculoesqueléticas: Artralgias, espasmos musculares, temblores, calambres.

Neurológicos: Ansiedad, confusión, labilidad emocional, nerviosismo, síncope, pérdida de la agudeza mental, vértigo.

Respiratorios:

Tos, epistaxis, faringitis, rinitis. Las siguientes reacciones se han informado en pacientes adultos tratados con zidovudina: Convulsiones, pigmentación de las uñas, cambios en las pruebas de la función hepática; éstas pueden deberse a la enfermedad tratada, por lo que en su relación con el uso de la zidovudina es incierta.

Efectos adversos en pediatría:

La incidencia de la anemia y de la granulocitopenia entre los niños con enfermedad avanzada de HIV tratados con zidovudina, es similar a la de los adultos. El manejo de la anemia y de la neutropenia, requieren a menudo, la modificación de las dosis y de las transfusiones.

La siguiente tabla resume la incidencia de la anemia y de la granulocitopenia entre 24 niños que recibieron zidovudina por un promedio de 267 días (rango de 3 a 855).

Enfermedad Pediátrica por HIV avanzada			
Granulocitopenia (< 750/mm ³)		Anemia (Hgb < 7,5 g/dl)	
n	%	n	%
48	39	28*	23

* 22 niños recibieron una o más transfusiones debido a la baja de hemoglobina a < 7,5 g/dl, otros 15 recibieron transfusiones por niveles de hemoglobina > 7,5 g/dl. El 49% de los pacientes transfundidos tenían historia previa al estudio de anemia y requerimientos de transfusiones.

Tabla de otros efectos adversos:

Porcentaje de pacientes pediátricos con reacciones adversas en un estudio abierto. (Ver Tabla 3) Los mismos efectos adversos informados entre los adultos pueden darse entre los niños.

Interacciones medicamentosas:

Se ha comunicado que el uso concomitante de difenilhidantoína con zidovudina, puede dar lugar tanto a disminución como a aumento de la concentración plasmática de la primera. Estos datos no fueron confirmados en estudios de interacción farmacocinética. También se ha comunicado disminución del clearance de zidovudina cuando es usada concomitantemente con difenilhidantoína.

Han sido comunicados algunos casos de aumento de

Tabla 1

Estudio de infección por HIV asintomático (n=1338)	Granulocitopenia (<750/mm ³)		Anemia (Hgb<8 g/dl)		
	Zidovudina 1500 mg* 500 mg	Placebo	Zidovudina 1500 mg* 500 mg	Placebo	
CD4 ≤ 500	6,4% (n=457)	1,8% (n=453)	1,6% (n=428)	6,4% 1,1% (n=457) (n=453)	0,2% (n=428)

Estudio de infección por HIV sintomático temprano (n=713)	Granulocitopenia (<750/mm ³)		Anemia (Hgb<8 g/dl)	
	Zidovudina 1200 mg	Placebo	Zidovudina 1200 mg	Placebo
CD4 > 200	4% (n=361)	1% (n=352)	4% (n=361)	0% (n=352)

Estudio de infección por HIV sintomático avanzado (n=281)	Granulocitopenia (<750/mm ³)		Anemia (Hgb<7,5 g/dl)	
	Zidovudina 1500 mg*	Placebo	Zidovudina 1500 mg*	Placebo
CD4 > 200	10% (n=30)	3% (n=30)	3% (n=30)	0% (n=30)
CD4 < 200	47% (n=114)	3% (n=107)	3% (n=114)	5% (n=107)

*Tres veces la dosis recomendada en pacientes asintomáticos.

Tabla 2

Reacción adversa	Zidovudina (n=144)	Placebo (n=137)
- Generales:		
Astenia	19	18
Diaforesis	5	4
Fiebre	16	12
Dolor de cabeza	42	37
Malestar	8	7
- Gastrointestinales:		
Anorexia	11	8
Diarrea	12	18
Dispepsia	5	4
Dolor gastrointestinal	20	19
Náusea	46	18
Vómito	6	3
- Musculoesquelético:		
Mialgia	8	2
- Neurológicos:		
Mareos	6	4
Insomnio	5	1
Parestesia	6	3
Somnolencia	8	9
- Respiratorio:		
Disnea	5	3
- Piel:		
Rash	17	15
- Sentidos especiales:		
Alteración del gusto	5	8

Tabla 3

Reaccion adversa Generales	n	%
Fiebre	4	3,2
Flebitis/bacteremia	2	1,6
Dolor de cabeza	2	1,6
- Gastrointestinales:		
Náusea	1	0,8
Vómitos	6	4,8
Dolor abdominal	4	3,2
Diarrea	1	0,8
Pérdida de peso	1	0,8
- Neurológicos:		
Insomnio	3	2,4
Nerviosismo/irritabilidad	2	1,6
Hiporeflexia	7	5,6
Convulsiones	1	0,8
- Cardiovasculares:		
Dilatación ventricular		
Izquierda	1	0,8
Cardiomiopatías	1	0,8
Galope S3	1	0,8
Falla cardíaca congestiva	1	0,8
Edema generalizado	1	0,8
Anormalidades en el ECG	3	2,4
- Urogenitales:		
Hematuria/cistitis viral	1	0,8

la concentración plasmática de zidovudina en pacientes que concomitantemente recibían metadona en dosis de 30 a 90 mg/día. La interacción con otras drogas no ha sido estudiada en forma sistemática.

La administración de zidovudina con otras drogas nefrotóxicas o citotóxicas (dapsona, pentamidina, anfotericina B, flucitocina, vincristina, vinblastina, adriamicina, o interferón), pueden aumentar el riesgo de toxicidad.

La administración de zidovudina junto a ciertas drogas como aminopirina, inhibidores de la enzima de conversión, anticonvulsivantes, antidepressores tricíclicos, agentes antiendopépticos generales, antiinflamatorios esteroides, carbamazepina, cloramfenicol, fenotiacina, foscarnet, ácido valproico, rifampicina etc, pueden producir discrasia sanguínea.

Depresores de la médula ósea:

La administración de zidovudina con depresores de la médula ósea (carboplatino, citarabina, cisplatino,

mercaptapurina, etoposído, mitoxantrona, ciclofosfámda, colchicina, didanosina, idarubicina, paclitaxel, ifosfámda, ganciclovir, fluorouracilo, vincristina etc.), pueden incrementar los efectos de la depresión de la médula ósea.

Terapia con rayos:

El uso concomitante de este medicamento con terapia de rayos X, puede causar un efecto aditivo o sinérgico de mielodepresión: Puede dar lugar a la reducción de la dosis.

Claritromicina: Los resultados obtenidos en estudios con dosis crecientes en pacientes afectados por HIV, mostró un pico de concentración sérica menor (C_{max}), menor área debajo de la curva y se retardó el tiempo del pico de concentración máxima (T_{max}) de zidovudina y claritromicina.

Ganciclovir: El uso de ganciclovir junto a zidovudina, ha causado severa toxicidad hematológica, inclusive cuando la dosis de esta última fue reducida a 300 mg/