


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RETROVIR AZT Zidovudina

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO. REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
23 NOV 2009	
Nº Ref.:	3366/09
Nº Registro:	F-4118/05
Firma Profesional:	

NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

Retrovir Cápsulas.
Retrovir Comprimidos
Retrovir ~~Solución Oral~~/Jarabe.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cápsulas que contienen 100 mg de zidovudina.
- Comprimidos que contienen 300 mg de zidovudina.
- Solución Jarabe que contiene 50 mg de zidovudina por cada 5 mL.

Para los excipientes vea 6.1.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones Terapéuticas

Las formulaciones Orales de Retrovir están indicadas en el manejo de pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), asintomática o con síntomas iniciales asociados a la progresión de la enfermedad por VIH.

Retrovir formulaciones orales también esta indicada en el manejo de pacientes con enfermedad avanzada por VIH, tales como aquellas con el Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA) o con el Complejo Relacionada al SIDA (CRS/ARC).

Las formulaciones orales de Retrovir están indicadas en niños infectados por el VIH, que son sintomáticos o asintomáticos y que presentan marcadores que indican una inmunosupresión relacionada al VIH significativa.

La evaluación riesgo/beneficio basada en los datos disponibles apoyan una intervención terapéutica temprana.

Debe considerarse el uso de Retrovir en las embarazadas VIH – positivas (sobre las 14 semanas de gestación) así como a sus recién nacidos, ya que se ha demostrado que reduce la tasa de transmisión materno – fetal del VIH.

Terapia combinada con 3 TC/ Eпивir:

La combinación de Retrovir con 3TC/ Eпивir esta indicado para el tratamiento de los pacientes adultos infectados por el VIH (recuento de CD4 ≤ 500 / mm³) y niños infectados por el VIH que no hayan tenido terapia previa anti- retroviral.

La combinación de Retrovir con 3 TC/ Eпивir esta indicada para el tratamiento de los pacientes adultos infectados por el VIH (recuento de CD4 ≤ 500 / mm³) y niños infectados por el VIH que no hayan tenido terapia con Retrovir.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Terapia combinada con zalcitabina:

La terapia combinada con zalcitabina (HIVID) puede considerarse para el manejo de pacientes adultos con infección avanzada por VIH (recuento de CD4+ ≤ 300 / mm³)

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. En las primeras pruebas clínicas se emplearon dosis $\geq 1,000$ mg administrados en dosis divididas. Se desconoce cuál es la eficacia que exhiben las dosis inferiores a 1000 mg/día en el tratamiento o prevención de la disfunción neurológica asociada al VIH.

Dosis en terapia combinada con 3 TC/ EPIVIR en adultos:

600 mg de RETROVIR diarios divididos en 2 ó 3 dosis administrado en combinación con 150 mg dos veces al día 3 TC/ EPIVIR.

Dosis en terapia combinada con zalcitabina:

200 mg de RETROVIR administrado concomitantemente con 0,75 mg de zalcitabina (HIVID) por vía oral cada 8 horas. (600 mg de RETROVIR como dosis diaria total 2,25 mg. de zalcitabina (HIVID) como dosis diaria total)

Comprimidos:

A fin de garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que el (los) comprimido(s) se deglutiera (n) sin triturarse. Para pacientes que sean incapaces de deglutir comprimidos deberá administrarse jarabe. En caso de no estar disponible el jarabe, los comprimidos pueden triturarse y adicionarse a una pequeña cantidad de alimentos semisólidos o líquidos, consumiendo la mezcla inmediatamente.

Cápsulas:

A fin de garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la (s) cápsula (s) se deglutiera (n) sin abrirse. Para pacientes que sean incapaces de deglutir cápsulas deberá administrarse jarabe. En caso de no estar disponible el jarabe, las cápsulas pueden abrirse para adicionar el polvo a una pequeña cantidad de alimentos semisólidos o líquidos, consumiendo la mezcla inmediatamente.

Niños

Solución/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 9 mg/kg dos veces al día y administrados en forma concomitante con otros agentes antirretrovirales. En aquellos pacientes que estén recibiendo RETROVIR para el tratamiento o prevención de la disfunción neurológica asociada al VIH, se desconoce la eficacia de las dosis inferiores a 720 mg/m² al día (aproximadamente 18 mg/kg dos veces al día). La dosificación máxima no debe exceder 300 mg 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 consiste en 12 mg/kg administrados dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Cápsulas de 100 mg:

A fin de garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) cápsula(s) se deglutiera(n) sin abrirse. Para pacientes que sean incapaces de deglutir cápsulas, ~~éstas pueden abrirse para adicionar el polvo a una pequeña cantidad de alimentos semisólidos o líquidos, consumiendo la mezcla inmediatamente~~ administrarse el jarabe. En caso de no estar disponible el jarabe pueden abrirse las cápsulas para adicionar el polvo a una pequeña cantidad de alimentos semisólidos o líquidos consumiendo la mezcla inmediatamente.

- Niños con un peso corporal mayor o igual a 8 kg y menor de 14 kg:

La dosis recomendada de RETROVIR consiste en una cápsula de 100 mg administrada dos veces al día.

- Niños con un peso corporal de 14 a 21 kg:

La dosis recomendada de RETROVIR consiste en una cápsula de 100 mg tomada por la mañana y dos cápsulas de 100 mg tomadas por la noche.

- Niños con un peso corporal mayor de 21 kg y menor de 30 kg:

La dosis recomendada de RETROVIR consiste en dos cápsulas de 100 mg administradas dos veces al día.

Los datos disponibles resultan insuficientes para hacer recomendaciones específicas de dosificación para niños con un peso corporal menor de 4 kg (véanse abajo – Transmisión materno-fetal y Farmacocinética).

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, el Retrovir debe administrarse por vía intravenosa a razón de 2 mg/kg de peso corporal en 1 hora, seguido por una infusión intravenosa continua a 1 mg/kg/hora hasta que se haya puesto un clamp en el cordón umbilical.

Al recién nacido debe suministrársele una dosis de 2 mg de Retrovir (solución oral)/kg de peso corporal cada 6 horas por vía oral, comenzando dentro de 12 horas después del nacimiento y continuando hasta las 6 semanas de edad. En los lactantes que no pueden tomar dosis orales, el Retrovir debe administrarse por vía intravenosa a una dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal por infusión 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.

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 entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l) o cuyo recuento de neutrófilos baje a entre $0.75 \times 10^9/l$ y $1.0 \times 10^9/l$, (véanse *Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ajustes en la dosificación en pacientes con terapia combinada con Retrovir o zalcitabina:

En pacientes ~~en la dosificación en pacientes~~ con terapia combinada de Retrovir con 3TC/Epivir o zalcitabina (HIVID), los ajustes en la dosificación de cada ~~droga~~ **fármaco** deben seguir los lineamientos individuales para cada una de ellas.

En casos de efectos colaterales severos en que no se tenga claro cual droga los esta causando, o en aquellos que persisten después que se ha interrumpido o reducido la ingesta de una de las drogas, la droga debe también interrumpirse o reducirse su dosis.

Los médicos deben consultar la información del producto sobre 3TC/EPIVIR o zalcitabina (HIVID), en busca de una descripción de reacciones adversas que se sabe están asociadas con 3TC/EPIVIR o zalcitabina.

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 glucurónico. 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 de 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.

Contraindicaciones

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

Las Formulaciones Orales de 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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 de que a pesar de la terapia, en algunos casos aún puede ocurrir la transmisión.

~~Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de RETROVIR durante el embarazo, con el fin de evitar la transmisión del VIH recién nacidos, que en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia.~~

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 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; alternativamente, 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).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Debe tenerse precaución cuando se administre RETROVIR a cualquier paciente, y 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 o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

Redistribución de la grasa corporal: En algunos pacientes que reciben terapia antirretroviral combinada se ha observado una redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), disminución de la grasa periférica, disminución de la grasa facial, aumento de las mamas, y niveles elevados de lípidos en suero y de glucosa en sangre, ya sea por separado o conjuntamente (*véase Efectos Adversos*).

Aunque todos los medicamentos de las clases de los inhibidores de la proteasa y de los inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo nucleosídico se han asociado con uno o más de estos eventos adversos específicos, relacionados con un síndrome general comúnmente referido como lipodistrofia, los datos indican que hay diferencias en el riesgo entre los miembros individuales de las clases terapéuticas respectivas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, en el estado de enfermedad por VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral, todos juegan un papel importante, posiblemente de acción sinérgica.

Actualmente se desconocen las consecuencias de estos eventos a largo plazo.

El examen clínico debe incluir la evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa corporal. Se debe contemplar la medición de los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben manejarse de manera clínicamente apropiada.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica: 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 jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento.

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, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART). Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

3.5 Interacciones

La zidovudina se elimina principalmente por conjugación hepática, en forma de un metabolito glucuronizado inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente 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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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 glucurónico (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónico 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 periodo 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 $C_{m\acute{a}x}$ (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 glucurónico (y posiblemente de la zidovudina misma) se reduce en presencia de probenecid.

Ribavirina: La ribavirina, un análogo de nucleósido, antagoniza la actividad antiviral *in vitro* de la zidovudina, por lo que debe evitarse el uso concomitante de esta sustancia activa.

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)

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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.

3. 6 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:

Se ha demostrado que la zidovudina atraviesa la placenta humana (*véase Farmacocinética*). En vista de los pocos datos disponibles sobre el uso general de RETROVIR durante el embarazo, el empleo de este medicamento antes de la semana 14 de gestación sólo debe considerarse cuando el beneficio potencial para la madre supere al riesgo para el feto (*véase Datos Preclínicos de Seguridad*).

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. 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 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, *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% para la zidovudina). 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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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, cuando sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus recién nacidos para evitar la transmisión del VIH. Después administrar una sola 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. Por tanto, como la zidovudina y el virus pasan a la leche materna, se recomienda que las madres que toman RETROVIR no amamenten a sus bebés.

3. 7 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.

3. 8 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 (1200-1500mg/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/mm³. 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.

Redistribución/acumulación de grasa corporal (véase *Advertencias y Precauciones*). La incidencia de este evento depende de múltiples factores, incluyendo la combinación particular de fármacos antirretrovirales.

Trastornos psiquiátricos

Raros: Ansiedad y depresión

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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 hepatomegalía 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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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.

3.9 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.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 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. Se ha demostrado que la zidovudina actúa de manera aditiva o sinérgica con una diversidad de agentes anti-VIH, como lamivudina, didanosina e interferón alfa, inhibiendo la replicación del VIH en cultivo de células.

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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 directrices internacionalmente reconocidas (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades - 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 Eпивir (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.

4.2 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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 infusión:

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 infusión 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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.

4. 3 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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

tratamiento para la infección por VIH-1, 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.

5. CARACTERISTICAS FARMACEUTICAS

5.1 Lista de excipientes:

Cápsulas RETROVIR:

almidón, celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio.

Núcleo de las Comprimidos de RETROVIR:

celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, polividona, estearato de magnesio.

Recubrimiento de comprimidos RETROVIR:

Hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Solución/jarabe oral RETROVIR:

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

5.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

5.3 Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

5.4 Precauciones Especiales para su Almacenamiento

RETROVIR Cápsulas de 100 mg:- No almacenar a más de 30°C. Mantener en un lugar seco. Proteger de la luz.

RETROVIR comprimidos de 300 mg: No almacenar a más de 30°C. Proteger de la luz.

RETROVIR ~~Solución Oral~~/Jarabe: No almacenar a más de 30°C.

5.5 Instrucciones para su Uso/Manejo

No se requieren instrucciones especiales.

Versión número: VGDS28/IPI04

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL