



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1293

BUENOS AIRES, 16 FEB 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007917-10-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones DR.LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

4



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1 2 9 3

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

5,
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

f



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1 2 9 3

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ZIDOVUDINA LAZAR y nombre/s genérico/s ZIDOVUDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por DR.LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

5



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1293**

SALUD CERTIFICADO N° _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

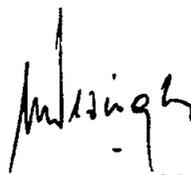
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-007917-10-6

DISPOSICIÓN N°: **1293**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

1293

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

Nombre comercial: ZIDOVUDINA LAZAR

Nombre/s genérico/s: ZIDOVUDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Av. VELEZ SANSFIELD Nº 5855, CARAPACHAY,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: JARABE.

Nombre Comercial: ZIDOVUDINA LAZAR.

Clasificación ATC: J05AF01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV) EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES. PROFILAXIS DE LA TRANSMISION MATERNO-



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

N° 293

FETAL: LA ZIDOVUDINA ESTA INDICADA PARA LA PREVENCION DE LA TRANSMISION MATERNO-FETAL DEL VIRUS HIV SEGUN UN PROTOCOLO QUE INCLUYE ZIDOVUDINA ORAL COMENZANDO ENTRE LAS SEMANAS 14 Y 34 DE GESTACION, INFUSION INTRAVENOSA CONTINUA DE ZIDOVUDINA DURANTE EL PARTO Y ADMINISTRACION DE ZIDOVUDINA JARABE AL NEONATO DURANTE LAS PRIMERAS 6 SEMANAS DE VIDA. LA EFICACIA DE ESTE PROTOCOLO PARA PREVENIR LA TRANSMISION DEL HIV, EN MUJERES QUE HAN RECIBIDO ZIDOVUDINA POR UN PERIODO PROLONGADO ANTES DEL EMBARAZO NO HA SIDO EVALUADA. LA SEGURIDAD DE ZIDOVUDINA PARA LA MADRE O EL FETO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO NO HA SIDO DEMOSTRADA.

Concentración/es: 10 MG / ML de ZIDOVUDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ZIDOVUDINA 10 MG / ML.

Excipientes: ACIDO CITRICO C.S.P. pH=3,5, BENZOATO DE SODIO 2 MG / ML,
SORBITOL 70% 300 MG / ML, GLICERINA 400 MG / ML, AGUA PURIFICADA
C.S.P. 1 ML, ESENCIA DE VAINILLA 12.5 MCG / ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON TAPA Y DOSIFICADOR



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1293

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 10 Y 25 FRASCOS DE 120 Y 240 ML, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 10 Y 25 FRASCOS DE 120 Y 240 ML, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C. PROTEGER DE LA LUZ Y HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **1293**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1 2 9 3


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-007917-10-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **1293**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por DR.LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ZIDOVUDINA LAZAR

Nombre/s genérico/s: ZIDOVUDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Av. VELEZ SARFIELD N° 5855, CARAPACHAY,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: JARABE.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Nombre Comercial: ZIDOVUDINA LAZAR.

Clasificación ATC: J05AF01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV) EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES. PROFILAXIS DE LA TRANSMISION MATERNO-FETAL: LA ZIDOVUDINA ESTA INDICADA PARA LA PREVENCION DE LA TRANSMISION MATERNO-FETAL DEL VIRUS HIV SEGUN UN PROTOCOLO QUE INCLUYE ZIDOVUDINA ORAL COMENZANDO ENTRE LAS SEMANAS 14 Y 34 DE GESTACION, INFUSION INTRAVENOSA CONTINUA DE ZIDOVUDINA DURANTE EL PARTO Y ADMINISTRACION DE ZIDOVUDINA JARABE AL NEONATO DURANTE LAS PRIMERAS 6 SEMANAS DE VIDA. LA EFICACIA DE ESTE PROTOCOLO PARA PREVENIR LA TRANSMISION DEL HIV, EN MUJERES QUE HAN RECIBIDO ZIDOVUDINA POR UN PERIODO PROLONGADO ANTES DEL EMBARAZO NO HA SIDO EVALUADA. LA SEGURIDAD DE ZIDOVUDINA PARA LA MADRE O EL FETO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO NO HA SIDO DEMOSTRADA.

Concentración/es: 10 MG / ML de ZIDOVUDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ZIDOVUDINA 10 MG / ML.



"2011-Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Excipientes: ACIDO CITRICO C.S.P. pH=3,5, BENZOATO DE SODIO 2 MG / ML, SORBITOL 70% 300 MG / ML, GLICERINA 400 MG / ML, AGUA PURIFICADA C.S.P. 1 ML, ESENCIA DE VAINILLA 12.5 MCG / ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON TAPA Y DOSIFICADOR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 10 Y 25 FRASCOS DE 120 Y 240 ML, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 10 Y 25 FRASCOS DE 120 Y 240 ML, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C. PROTEGER DE LA LUZ Y HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a DR.LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I. el Certificado Nº **56103**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **16 FEB 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **1293**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



9. PROYECTO DE ROTULOS

ZIDOVUDINA LAZAR
ZIDOVUDINA
Jarabe 10 mg/ml
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

1 frasco con 120 ml

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ml de jarabe contiene:

Zidovudina	10,00 mg
Glicerina	400,00 mg
Benzoato de sodio	2,00 mg
Sorbitol 70%	300,00 mg
Esencia de vainilla	12,50 µg
Acido cítrico c.s.p.	pH=3,5
Agua purificada c.s.p.	1,0 ml

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACIÓN:

Zidovudina Lazar debe conservarse entre 15°C y 25°C, protegidos de la luz y de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

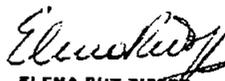
Lote:.... Vence:.....

NOTA:

El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 1 frasco con 240 ml.


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



ZIDOVUDINA LAZAR
ZIDOVUDINA
Jarabe 10 mg/ml
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

10 frascos con 120 ml

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ml de jarabe contiene:

Zidovudina	10,00 mg
Glicerina	400,00 mg
Benzoato de sodio	2,00 mg
Sorbitol 70%	300,00 mg
Esencia de vainilla	12,50 µg
Acido cítrico c.s.p.	pH=3,5
Agua purificada c.s.p.	1,0 ml

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACIÓN:

Zidovudina Lazar debe conservarse entre 15°C y 25°C, protegidos de la luz y de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:.... Vence:.....

NOTA:

El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 10 y 25 frascos con 120 ml y 240 ml.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO Y/O INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

ZIDOVUDINA LAZAR
ZIDOVUDINA
 Jarabe 10 mg/ml
 Venta Bajo Receta Archivada
 Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ml de Jarabe contiene:

Zidovudina	10,00 mg
Glicerina	400,00 mg
Benzoato de sodio	2,00 mg
Sorbitol 70%	300,00 mg
Esencia de vainilla	12,50 µg
Acido cítrico c.s.p.	pH=3,5
Agua purificada c.s.p.	1,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiviral (sistémico). Pertenece al grupo de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa.

INDICACIONES:

Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Profilaxis de la transmisión materno-fetal: la zidovudina está indicada para la prevención de la transmisión materno-fetal del virus HIV según un protocolo que incluye, zidovudina oral comenzando entre las semanas 14 y 34 de gestación, infusión intravenosa continua de zidovudina durante el parto y administración de zidovudina jarabe al neonato durante las primeras 6 semanas de vida. La eficacia de este protocolo para prevenir la transmisión del HIV, en mujeres que han recibido zidovudina por un periodo prolongado antes del embarazo no ha sido evaluada. La seguridad de zidovudina para la madre o el feto durante el primer trimestre de embarazo no ha sido demostrada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Virustático, la zidovudina, un análogo estructural de la timidina, es fosforilado intracelularmente por la timidina quinasa celular a zidovudina monofosfato. El monofosfato es convertido a bifosfato por la timidilato quinasa celular y posteriormente se convierte a trifosfato por otras enzimas celulares. La zidovudina trifosfato compite con el sustrato natural, timidina trifosfato, por la incorporación en la cadena de crecimiento, de la ADN polimerasa viral. Una vez incorporada, la zidovudina trifosfato también termina prematuramente con el crecimiento de la cadena de ADN, ya que el grupo 3'-azido impide las uniones posteriores 5' a 3' fosfodiéster.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: luego de la administración oral, la absorción es rápida y casi completa; no obstante, debido al primer paso metabólico, la biodisponibilidad sistémica de la solución de zidovudina es de aproximadamente un 65% (rango, 52-75%). La biodisponibilidad en neonatos de hasta 14 días, es de

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
 Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
 GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA



aproximadamente 61% y en niños de tres meses a 12 años es de 65%. La administración con comida con alta cantidad de grasas, puede disminuir el porcentaje de absorción.

Distribución: atraviesa la barrera hemato-encefálica; la distribución en el LCR promedia aproximadamente el 68% de la concentración plasmática en niños (entre 6 semanas y 12 años) y 60% de la concentración plasmática en adultos.

Atraviesa la placenta. Un caso informado y un estudio en 3 mujeres embarazadas, mostraron que los niveles de zidovudina en la sangre del cordón umbilical de los niños, fueron ligeramente mayores que los niveles séricos maternos determinados simultáneamente, y que los niveles en el líquido amniótico fueron varias veces mayores que los determinados simultáneamente en la sangre del cordón umbilical.

La concentración de zidovudina en el tejido del SNC de un feto de 13 semanas de gestación (0,01 μ mol) estuvo por debajo de la concentración antiviral efectiva.

También se conoce la concentración en el semen de pacientes infectados con HIV, con valores que varían desde 1,3 a 20,4 veces la concentración encontrada en el suero; la zidovudina, no parece afectar la recuperación del HIV en el semen, y por lo tanto, no puede prevenir la transmisión sexual del HIV.

Volú: adultos y niños: 1,4 a 1,7 l/kg (1,0 - 2,2 l/kg).

Unión a proteínas: baja (30 a 38%).

Metabolismo:

Hepático; metabolizado por conjugación glucoronida principalmente a un metabolito inactivo; 3'-azido-3'-deoxi-5'-O-beta-D-glucopiranosil-timidina (GAZT).

En niños menores de 1 año de edad: la vía de conjugación glucoronida está poco desarrollada; el clearance y la vida media de la zidovudina fueron comparables a los de los adultos.

Vida media:

-Zidovudina trifosfato intracelular: aproximadamente 3,3 hs.

-Zidovudina (sérica):

Adultos (Administración oral e IV)

Función renal normal: aproximadamente 1,0 hora (rango 0,8 a 1,2 hs)

Deterioro de la función renal (clearance de creatinina <30ml/min): 1,4 a 2,9 hs.

Cirrosis: variable, según el grado de disfunción hepática, no obstante un estudio demostró que la vida media es de aproximadamente 2,4 hs.

Niños desde 2 semanas hasta 13 años (administración oral e IV): aproximadamente 1,0 a 1,8 hs.

Niños hasta 14 días de edad: aproximadamente 3 horas.

Neonatos (madres que recibieron zidovudina): aproximadamente 13 horas.

Tiempo para alcanzar la concentración pico:

En suero: 0,5 a 1,5 hs.

En LCR: 1 hora después de finalizada una infusión de 1 hora.

Eliminación:

Adultos:

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUY ZIPSER
APODERADA



- Zidovudina: renal, aproximadamente 14 a 18%, excretado por filtración glomerular y secreción tubular activa en orina.
 - GAZT: renal, aproximadamente del 60 a 74% se recupera en orina.
 - Total de zidovudina y GAZT: aproximadamente 63 a 95% fue recuperado en la orina.
 - Diálisis: los datos disponibles varían, parece que la hemodiálisis y diálisis peritoneal tienen un efecto insignificante en la remoción de la zidovudina. La hemodiálisis mejora la eliminación de GAZT, no obstante, el clearance de diálisis de GAZT es mínimo, comparado al clearance de GAZT en pacientes con función renal normal.
- Niños (de 14 meses a 12 años):
- Zidovudina: renal, aproximadamente el 30% se excreta por los riñones.
 - GAZT: renal, aproximadamente el 45% se recupera en la orina.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Posología oral:

Adultos:

La dosis oral recomendada de zidovudina es de 600 mg por día en dosis divididas en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Pediátricos:

Pacientes pediátricos (de 4 semanas a <18 años de edad): Los profesionales sanitarios deben prestar especial atención al cálculo preciso de la dosis de zidovudina.

Los médicos deberán calcular la dosis apropiada de zidovudina para cada niño en función del peso corporal (kg) y no debe exceder la dosis recomendada para adultos.

La dosis recomendada en pacientes pediátricos de 4 semanas de edad o más y con un peso ≥ 4 kg se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1:

Dosis recomendada en pacientes pediátricos

Peso corporal (kg)	Dosis total diaria	Régimen de dosificación	
		2 veces al día	Tres veces al día
4 a <9	24 mg / kg / día	12 mg / kg	8 mg / kg
≥ 9 a <30	18 mg / kg / día	9 mg / kg	6 mg / kg
≥ 30	600 mg / día	300 mg	200 mg

Por otra parte, la dosificación de zidovudina puede basarse en la superficie corporal (BSC) para cada niño. La dosis oral recomendada de zidovudina es de 480 mg/m²/día en dosis divididas (240 mg/m² dos veces al día o 160 mg / m² tres veces al día). En algunos casos la dosis calculada por mg / kg no será el mismo que el calculado por la BSC.

Transmisión materno fetal del HIV:

El régimen de dosificación recomendado para las mujeres embarazadas (> a 14 semanas de embarazo) y sus neonatos, es el siguiente:

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIEPER
APODERADA



Dosis materna: 100 mg oral 5 veces al día hasta el trabajo de parto. En ese momento, administrarse zidovudina intravenosa 2 mg/kg de peso corporal total durante 1 hora, seguida por infusión continua de 1 mg/kg de peso corporal total por hora hasta el clampeo del cordón umbilical.

Dosis neonatal: oral, 2 mg/kg oral cada 6 horas, comenzando dentro de las 12 horas después del nacimiento y continuando hasta las 6 semanas de edad. Si el recién nacido no puede recibir zidovudina jarabe, se puede administrar zidovudina intravenosa 1,5 mg/kg, en infusión de 30 minutos cada 6 horas.

Monitoreo de pacientes: En pacientes con una pobre reserva de médula ósea, particularmente en aquellos con sintomatología avanzada de enfermedad por HIV, se recomienda monitoreo frecuente de los índices hematológicos a fin de detectar anemia o neutropenia severas. En pacientes que experimentan toxicidad hematológica, la disminución de la hemoglobina puede ocurrir entre las 2 y 4 semanas y la neutropenia ocurre después de las 6 a 8 semanas.

Ajuste de la dosis:

Anemia: Los pacientes con anemia significativa ($Hb < 7,5$ g/dL) y/o neutropenia significativa (< 750 granulocitos/mm³), pueden necesitar una reducción de la dosis hasta la recuperación de la médula ósea.

En pacientes con anemia o granulocitopenia menos severa, una reducción en la dosis diaria puede ser lo adecuado. De todas maneras, en pacientes con una anemia significativa, la modificación de la dosis puede no eliminar la necesidad de transfusión. Si ocurre una recuperación de la médula ósea luego de la modificación de la dosis, puede ser apropiado un aumento gradual de la misma, dependiendo de los índices hematológicos y la tolerancia del paciente.

Insuficiencia Renal Severa:

Posología oral: Para los pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal (clearance de creatinina < 15 ml/min), la dosis recomendada es de 100 mg cada 6 a 8 horas.

Posología parenteral: Para los pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis recomendada es de 1 mg/kg cada 6 a 8 horas.

Deterioro hepático: No hay suficiente información para recomendar un ajuste de dosis de zidovudina en pacientes con deterioro medio o moderado de la función hepática o cirrosis.

Dado que la zidovudina es eliminada principalmente mediante metabolismo hepático, una reducción de la dosis diaria puede ser necesaria en estos pacientes. Se aconseja un monitoreo frecuente para toxicidad hematológica.

CONTRAINDICACIONES:

Zidovudina Lazar está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la zidovudina o a alguno de los componentes de la fórmula.

ADVERTENCIAS:

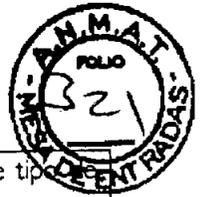
Todo medicamento cuyo principio activo sea Zidovudina, es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



La Zidovudina debe ser administrada únicamente por un médico experimentado con este tipo de medicamentos.

Supresión de la médula ósea: Zidovudina Lazar debe ser usada con precaución en pacientes con médula ósea comprometida con conteo de granulocitos $< 1.000 \text{ cél/mm}^3$ o hemoglobina $< 9,5 \text{ g/dL}$. En pacientes con SIDA con sintomatología avanzada, los efectos adversos más significativos fueron anemia y neutropenia. Hubo reportes de pancitopenia asociada al uso de zidovudina, la cual fue reversible en la mayoría de las instancias, luego de discontinuada la droga. De todas maneras, durante el tratamiento con zidovudina, sola o en combinación con otros antirretrovirales, se ha observado una anemia importante, lo que llevó a un ajuste de la dosis, a su discontinuación y/o a transfusiones de sangre.

Miopatía: con el uso prolongado de zidovudina, se han visto asociados casos de miopatía y miositis con cambios patológicos, similares a las producidas por el SIDA.

Acidosis láctica / Hepatomegalia severa con esteatosis: se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, algunos fatales, con el uso de análogos de nucleósido, incluyendo la zidovudina y otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se ha dado en mujeres. Pueden ser factores de riesgo, la obesidad y una exposición prolongada a los análogos de nucleósido. Hay que tener particular cuidado cuando se administra zidovudina a un paciente con riesgo de enfermedad hepática, aunque se han visto casos en pacientes sin factores de riesgo. El tratamiento con zidovudina debe suspenderse cuando se desarrollen síntomas clínicos o resultados de laboratorio que se asocien con acidosis láctica o toxicidad hepática (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de un marcado aumento de transaminasas).

Co-administración con interferón y ribavirina en pacientes co-infectados HIV-1/HCV

Estudios in vitro han demostrado que la ribavirina puede reducir la fosforilación de los análogos de nucleósidos de pirimidina como la zidovudina. Aunque no hay evidencias de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (por ejemplo, la pérdida de supresión virológica HIV-1/HCV) se observó que la administración concomitante de ribavirina con zidovudina en pacientes co-infectados HIV-1/HCV produce exacerbación de la anemia debido a la ribavirina. La coadministración de ribavirina y zidovudina no se aconseja. Se debe considerar sustituir la zidovudina en la terapia combinada establecida para el tratamiento HIV-1/HCV, especialmente en pacientes con un historial conocido de la anemia inducida por zidovudina.

Se ha observado, en pacientes coinfectados HIV-1/HCV que recibieron terapia de combinación antirretroviral para el VIH-1 y alfa interferón con o sin ribavirina, descompensación hepática (en algunos casos fatal). Se recomienda que los pacientes que reciben interferón alfa, con o sin ribavirina y zidovudina sean estrechamente monitoreados para detectar toxicidad asociada al tratamiento, especialmente descompensación hepática, neutropenia y anemia.

En el caso de observar deterioro clínico del paciente o aparición de efectos tóxicos incluyendo descompensación hepática (por ejemplo, de Child-Pugh > 6) se debe considerar la interrupción de la administración de la zidovudina y la reducción de la dosis o la interrupción del interferón alfa, ribavirina, o ambos.

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUT ZIPFER
APODERADA



Uso con otros productos que contienen Zidovudina
ZIDOVUDINA LAZAR no debe ser administrado con productos combinados que contengan zidovudina como uno de sus componentes.

Síndrome de reconstitución inmune

El síndrome de reconstitución inmune se ha observado en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo zidovudina. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o residuales (como la infección por Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii [PCP], o la tuberculosis), que puede requerir una nueva evaluación del tratamiento.

Redistribución de la grasa corporal

Redistribución / acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, agrandamiento de las mamas, y "aspecto cushingoides", se han observado en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos se desconocen. La relación causal no ha sido establecida.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal y hepática: la zidovudina es eliminada del cuerpo a través de la excreción renal luego del metabolismo hepático (glucuronidación). Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con función hepática dañada (clearance de creatinina <15mL/min). A pesar de que los datos son limitados, la concentración de zidovudina parece aumentar en los pacientes con función hepática disminuida, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica.

Redistribución grasa: en los pacientes que reciben terapia antirretroviral, se ha observado una redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorso cervical, periférica, facial y aumento del tamaño de las mamas. No se conoce el mecanismo ni las consecuencias a largo plazo. No se pudo establecer una relación causal.

Interacción con drogas: Para pacientes que experimentaron anemia pronunciada u otros efectos adversos severos asociados a zidovudina y alguna droga que afecte el AUC de zidovudina (por ejemplo: fluconazol u ácido valproico) se debe considerar una reducción de la dosis de zidovudina.

Interacciones con drogas y/o problemas relacionados: Las siguientes interacciones con drogas y/o problemas relacionados, han sido seleccionadas en base a su potencial significancia clínica. Cualquier combinación de los siguientes medicamentos dependiente de la cantidad presente, puede interactuar con zidovudina:

Atovaquona: el uso concurrente disminuye el clearance de zidovudina y aumenta el AUC de zidovudina en la concentración plasmática versus tiempo.

Medicamentos que causan discrasia sanguínea, depresores de la médula ósea o radioterapia: la administración simultánea de estos medicamentos o de la radioterapia junto a la zidovudina puede causar mielosupresión aditiva o sinérgica; puede requerirse reducción de la dosis.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Clarithromicina: los resultados iniciales de un estudio de escala de dosis en pacientes infectados con HIV, mostraron que el uso conjunto de zidovudina y claritromicina disminuyó el pico de concentración sérica (C_{max}) disminuyó el área bajo la curva y retrasó el tiempo de concentración pico (T_{max}) de la zidovudina.

Doxorrubicina: estudios in vitro detectaron una relación antagónica entre la doxorrubicina y la zidovudina; no se recomienda el uso concurrente.

Fluconazol: el uso concurrente interfiere con el clearance y el metabolismo de la zidovudina, aumentando el área bajo la curva de zidovudina en un 74% (promedio de 28 a 173%) y la vida media en un 128% (promedio de 4 a 189%).

Ganciclovir: el uso concurrente con zidovudina ha causado toxicidad hematológica severa, aún cuando la dosis de zidovudina fue reducida a 300 mg/día: se piensa que es el resultado de una toxicidad mielosupresora sinérgica en vez de una interacción farmacológica; la administración concurrente debe hacerse con extrema precaución; los parámetros hematológicos como hemoglobina, hematocrito y recuento diferencial de células blancas deben ser monitoreados frecuentemente en todos los pacientes que reciban ganciclovir y zidovudina.

Otros medicamentos metabolizados por glucuronización hepática: como acetaminofeno, aspirina, benzodiazepinas, cimetidina, indometacina, morfina y sulfonamidas, pueden en teoría competir con la zidovudina por el metabolismo y disminuir el clearance de zidovudina u otros medicamentos; esto incrementaría potencialmente el riesgo de toxicidad de la zidovudina y otros medicamentos.

Interferón alfa: puede ocurrir toxicidad hematológica con el uso concurrente, puede ser necesaria la reducción de la dosis o la discontinuación de uno o ambos medicamentos; los parámetros hematológicos, como hemoglobina, hematocrito y recuento diferencial de células blancas deben ser monitoreados frecuentemente en todos los pacientes que reciban interferón alfa y zidovudina.

Fenitoína: ha habido diversos reportes de disminución de la concentración de fenitoína en plasma y un caso de aumento de la concentración de fenitoína en plasma con el uso concurrente; de todas maneras, un estudio de interacción farmacocinética no demostró efecto en la cinética de la fenitoína, pero se observó una disminución del 30% en el clearance de zidovudina con el uso concurrente.

Metadona: el uso concurrente puede aumentar el área bajo la curva de zidovudina.

Lamivudina: el uso concurrente puede aumentar el pico de concentración de zidovudina en plasma (C_{max}), sin embargo, el área bajo la curva y el clearance total de zidovudina no son alterados significativamente.

Rifampicina: el uso concurrente puede disminuir el área bajo la curva de zidovudina.

Probenecid: el uso concurrente inhibe la glucoronización hepática y secreción de zidovudina a través de los túbulos renales, provocando un incremento en la concentración sérica y una prolongación en la vida media de eliminación, esto puede incrementar el riesgo de toxicidad o posiblemente permite una reducción en la dosis diaria de zidovudina, no obstante, una prueba pequeña observó una incidencia muy alta de rash en pacientes que recibían probenecid simultáneamente con zidovudina; también pueden observarse síntomas de resfrío como mialgia, malestar y/o fiebre.

Ribavirina: estudios in vitro han demostrado que cuando se combinan ribavirina y zidovudina actúan como antagonistas y no deberían usarse concurrentemente; la ribavirina inhibe la fosforilación de la zidovudina a la forma activa de trifosfato.

Ritonavir: su uso concomitante produjo una reducción de 25% del AUC de la zidovudina. No está justificada la modificación de la dosis de zidovudina en la coadministración con ritonavir.

Stavudina: los estudios in vitro detectaron un efecto antiviral antagonista entre stavudina y zidovudina a una concentración molar de 20 a 1 respectivamente; no se recomienda el uso concurrente.

Acido valproico: puede aumentar la biodisponibilidad oral de la zidovudina al interferir con el primer paso de su metabolismo, se observó un aumento del área bajo la curva del 79% \pm 61% y un aumento

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



del área bajo la curva de la GAZT plasmática de un $22\% \pm 10\%$ en el uso concurrente. Los pacientes que toman ambos medicamentos deberían ser monitoreados por un posible aumento de los efectos adversos relacionados con la zidovudina; el efecto de la zidovudina en la farmacocinética del ácido valproico no fue evaluado.

La relación riesgo/beneficio debería ser considerada cuando existen los siguientes problemas médicos:

- Depresión de la médula ósea: la zidovudina puede causar mielosupresión, empeorando cualquier anemia o granulocitopenia preexistente.
- Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12: los pacientes con deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12 pueden ser más propensos a la anemia, ya que la zidovudina puede causar deterioro en la maduración de los eritrocitos, provocando una anemia macrocítica.
- Deterioro de la función hepática: Debido que la zidovudina es metabolizada en el hígado a un metabolito inactivo, GAZT, la función hepática puede deteriorarse y provocar acumulación de zidovudina y un aumento en la toxicidad.
- Hipersensibilidad a la zidovudina.

Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad:

Se administró oralmente zidovudina en tres niveles de dosificación a grupos separados de ratas y ratones (60 machos y 60 hembras en cada grupo). La dosis diaria simple inicial fue de 30, 60 y 120 mg/kg/día en ratones y 80, 220 y 600 mg/kg/día en ratas. La dosis en ratones fue reducida a 20, 30 y 40 mg/kg/día después de 90 días debido a la anemia relacionada al tratamiento, mientras que en ratas sólo se redujo la dosis más alta a 450 mg/kg/día en 91 días y luego a 300 mg/kg/día a los 279 días.

En ratones a los que se administraron las dosis más altas se observaron 7 neoplasias vaginales de aparición tardía (después de 19 meses): 5 carcinomas de células escamosas no metastásicas, 1 papiloma de células escamosas y 1 pólipo escamoso. En un animal tratado con la mitad de la dosis se vio la aparición tardía del papiloma de células escamosas, en la vagina. A dosis menores no se encontraron tumores vaginales.

En ratas tratadas con dosis altas se observaron 2 apariciones tardías (después de 20 meses) de carcinoma de células vaginales escamosas no metastásicas. A dosis más bajas o con la mitad de la dosis no se observaron tumores vaginales en ratas. No se observó ningún otro tumor relacionado a esta droga, ni por sexo ni por especie. A las dosis que se producen tumores en ratones y ratas, la exposición a la droga estimada (determinada por la AUC) fue de aproximadamente 3 veces (ratón) y 24 veces (rata) la exposición humana estimada a la dosis terapéutica recomendada de 100 mg cada 4 horas.

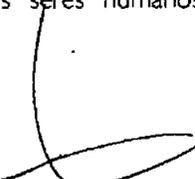
Se llevaron a cabo 2 estudios de carcinogénesis transplacentaria en ratones. En un estudio se administró zidovudina a dosis de 20 mg/kg/día ó 40 mg/kg/día a partir del día 10 de la gestación hasta el parto y la lactancia, continuando la administración en la progenie por 24 meses post nacimiento. Las dosis empleadas en este estudio producen una exposición a la zidovudina de 3 veces la exposición humana estimada a la dosis recomendada. Se observó, después de 24 meses, un incremento de la incidencia de tumores vaginales, sin incremento en tumores en el hígado y el pulmón o cualquier otro órgano.

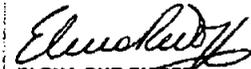
En el segundo estudio se administró zidovudina, a la dosis máxima tolerada de 12,5 mg/kg/día ó 25 mg/kg/día, en ratones preñados desde el día 12 hasta el día 18 de gestación.

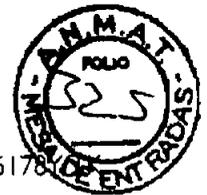
Hubo un incremento en el número de tumores en el pulmón, el hígado y en el aparato reproductor femenino, en la progenie de ratones que recibieron las dosis más elevadas de zidovudina. No se conoce qué tan predictivos son los resultados, en los seres humanos, de los estudios de carcinogenicidad que se han llevado a cabo en ratones.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



La zidovudina ha demostrado ser mutagénica en un ensayo en células de linfoma de ratón 5178 +/-.

La zidovudina resultó clastogénica en un ensayo citogenético en el que se usó un cultivo de linfocitos humanos. La zidovudina resultó negativa en un estudio citogenético en ratas que recibieron una dosis única; de todas maneras, resultó positiva en tests en micronúcleos de ratas y ratones, luego de dosis repetidas.

Embarazo:

La zidovudina atraviesa la placenta.

Se demostró la disminución de la tasa de transmisión de HIV de las mujeres embarazadas a sus hijos en aquellas tratadas con zidovudina comparadas con aquellas tratadas con placebo. Un estudio al azar, doble ciego, con placebo fue realizado con mujeres embarazadas HIV positivas para evaluar la utilidad de la zidovudina en la prevención de la transmisión del HIV de las madres al feto y se dirigió a mujeres infectadas con HIV que hubiesen tenido una pequeña exposición previa o ninguna a zidovudina y cuyo conteo de células CD4 era entre 200 - 1.818 cél/mm³ (la media en grupo tratados: 560 cél/mm³).

En este estudio, se inició la terapia oral con zidovudina en las embarazadas, entre las semanas 14 y 34 de gestación (una media de 11 semanas de terapia), y durante el parto fue administrada zidovudina intravenosa. La terapia continuó oralmente en los recién nacidos durante 6 semanas. El estudio demostró una incidencia reducida en el contagio de HIV de los recién nacidos en el grupo que recibió zidovudina; el riesgo estimado de contagio fue de 7.8% en el grupo que recibió zidovudina y 24.9% en el grupo que recibió placebo, lo que indica una reducción relativa del 68.7%. No hubo diferencias en los eventos adversos asociados al embarazo entre el grupo que recibió zidovudina y el que recibió placebo. Las anomalías congénitas ocurrieron a tasas similares en ambos grupos. Las anomalías fueron o bien problemas en la embriogénesis (previo a las 14 semanas) o fueron identificadas por ultrasonido antes o inmediatamente después del inicio del tratamiento con zidovudina. En este estudio no se evaluó ni la eficacia en la prevención del contagio materno-fetal en mujeres que hayan recibido terapias prolongadas de zidovudina previo al parto, ni la seguridad de la zidovudina en el primer trimestre de la madre o del feto. Un examen de 43 mujeres que tomaron zidovudina (300 a 1200 mg/día) durante varios estadios del embarazo, demostró que la zidovudina fue bien tolerada; en tres pequeños estudios hechos en mujeres que recibieron zidovudina durante su último trimestre de embarazo, se encontró que el pico de concentración en plasma y la vida media fueron similares a los valores reportados en adultos no embarazadas, mientras que el volumen de distribución y clearance en plasma se vieron aumentados durante el embarazo en dos de los estudios. Se midieron concentraciones terapéuticas en plasma en los recién nacidos. También se midieron niveles terapéuticos en el fluido amniótico de un feto de 13 semanas de gestación; de todas maneras, la concentración de zidovudina en tejido (SNC) de este feto fue por debajo de la concentración antiviral efectiva.

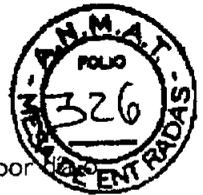
Estudios en ratas y conejos que recibieron dosis orales de hasta 500 mg/kg por día no mostraron que la zidovudina sea teratogénica. Hubo un aumento en la incidencia de resorción fetal en ratas que recibieron 150 ó 450 mg/kg de zidovudina por día, conejos que recibieron 500 mg/kg por día, y ratones que recibieron 0.25 mg/ml en el agua, produciendo concentraciones séricas de 0.12 µg/ml. En un experimento in vitro con oocitos fertilizados de ratón, la exposición a la zidovudina resultó en una reducción, dosis dependiente, de la formación del blastocito. En ratas, 3000 mg/kg por día (lo que resulta en un pico de concentración plasmática de 350 veces el pico de concentración plasmática humana), causaron una toxicidad materna marcada y un aumento en la incidencia de malformaciones

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



fetales. No se han visto efectos teratogénicos en este experimento a dosis de 600 mg/kg por menos.

Lactancia: la zidovudina se excreta en la leche materna humana. Se recomienda que las madres infectadas con HIV eviten amamantar a sus hijos, para evitar los riesgos de transmisión postnatal del HIV.

Pediátricas: la zidovudina ha sido estudiada en pacientes pediátricos infectados con HIV, con más de 6 semanas de edad, que tenían síntomas relacionados al HIV o que fueron asintomáticos con valores de laboratorio anormales indicando inmunosupresión significativa relacionada al HIV. La farmacocinética de la zidovudina en niños mayores de 6 semanas de edad ha demostrado ser similar a la de los adultos. Los efectos colaterales vistos en los niños, incluyendo efectos hematológicos, fueron similares a los observadas en los adultos.

Geriátricas: no se han realizado estudios para determinar la seguridad y efectividad de la zidovudina en la población geriátrica.

Algunos reportes de experiencias clínicas no han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes ancianos y pacientes jóvenes. Como regla general, la elección de la dosis para un paciente anciano debe realizarse con precaución, tendiendo en consideración la mayor frecuencia de disminuciones de las funciones hepáticas, renal y cardíaca y la presencia de enfermedades o tratamientos concomitantes.

Odontológicas: los efectos depresores de la médula ósea de la zidovudina pueden dar como resultado mayor incidencia de infecciones microbianas y cicatrización retardada.

Monitoreo de los pacientes:

Para realizar un buen control del paciente, son importantes las siguientes determinaciones (en algunos pacientes pueden necesitarse otras determinaciones; dependiendo de su condición):

- Hemograma completo: en pacientes HIV asintomáticos que tienen síntomas tempranos, se recomienda mensualmente durante los primeros 3 meses, luego cada 3 meses, salvo que esté indicado por otras razones. Está recomendado al menos cada 2 semanas durante las primeras 8 semanas de tratamiento a fin de detectar anemia o granulocitopenia severa; en pacientes con enfermedad por HIV avanzada que toman zidovudina; después de los primeros 2 meses, si la zidovudina se tolera bien, la frecuencia del hemograma puede disminuirse 1 vez cada 4 semanas. La disminución de la concentración de hemoglobina, puede producirse tan pronto como en 2 a 4 semanas después de comenzado el tratamiento, y la disminución pico de la hemoglobina se produce durante las primeras 4 a 6 semanas. La granulocitopenia generalmente se produce después de las 6 a 8 semanas, cuando se produce una anemia significativa ($Hb < 7,5$ g/dL) y/o granulocitopenia significativa (recuento de granulocitos < 750 mm³), puede ser necesario ajustar la dosis, interrumpir el tratamiento, transfusiones de sangre, o en algunos pacientes, tratamiento con eritropoyetina (eritropoyetina humana recombinante) o GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos). El tratamiento no se debe recomenzar hasta que no exista una evidente recuperación de la médula ósea; si se produce recuperación de la médula ósea luego de un ajuste de dosis, puede ser apropiado un incremento gradual en la dosis, dependiendo de los valores del hemograma y de la tolerancia del paciente; los pacientes deben estar informados sobre la importancia de realizarse recuentos sanguíneos seguidos durante el embarazo.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



- Pruebas que evalúan la función hepática: las pruebas que evalúan la función hepática, incluyendo (GOT), fosfatasa alcalina, ALT (GPT) y bilirrubina, deben realizarse periódicamente, ya que se han informado algunos casos de aumentos generalmente reversibles, durante la terapia con zidovudina; no obstante en dos estudios placebo controlados, la incidencia del aumento de las aminotransferasas entre los grupos placebo y los grupos de tratamiento, no fue estadísticamente significativa, el aumento en las pruebas que miden la función hepática, a menudo, puede estar relacionado con una reactivación del virus de la hepatitis o debido a la infección por HIV misma.

REACCIONES ADVERSAS

Adultos: La frecuencia y severidad de efectos colaterales asociados a la terapia con zidovudina parece ser mayor en pacientes que han iniciado la terapéutica en estadios más avanzados de la enfermedad. La siguiente tabla resume los efectos que se observaron en pacientes que recibieron zidovudina como monoterapia:

Porcentaje (%) de pacientes con eventos adversos en la infección por VIH asintomático		
Evento Adverso	Zidovudina 500 mg/día (n:453)	Placebo (n:428)
Cuerpo en general:		
Astenia	8,6	5,8
Jaqueca	62,5	52,6
Malestar	53,2	44,9
Gastrointestinal:		
Anorexia	20,1	10,5
Constipación	6,4	3,5
Nauseas	51,4	29,9
Vómitos	17,2	9,8

Además de los efectos listados anteriormente, otros eventos observados en estudios clínicos fueron: espasmos abdominales, dolor abdominal, artralgia, escalofríos, dispepsia, fatiga, hiperbilirubinemia, insomnio, dolor músculoesquelético, mialgia y neuropatía.

Las alteraciones de laboratorio observadas en este estudio clínico fueron: anemia (1,1 % - 0,2 %); granulocitopenia (1,8%-1,6%); trombocitopenia (0%-0,5%); aumento de ALT (3,1-2,6%); aumento AST (1,9%-1,6%), para zidovudina y placebo, respectivamente.

Pediátricos: En la siguiente tabla se listan los eventos adversos clínicos y signos físicos que se observaron con una frecuencia >5% durante la terapia con lamivudina (4 mg/kg dos veces al día) más zidovudina vírgenes de tratamiento (menos de 56 días de terapia antirretroviral):

Efectos adversos clínicos y signos físicos (frecuencia >5%) en pacientes pediátricos		
Eventos Adversos	Lamivudina + Zidovudina (n: 236)	Didanosina (n: 235)
Cuerpo en General:		
Fiebre	25%	32%
Digestivas:		
Hepatomegalia	11%	11%
Nauseas y vómitos	8%	7%

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIPFER
APODERADA



Diarrea	8%	6%
Estomatitis	6%	12%
Esplenomegalia	5%	8%
Respiratorios:		
Tos	15%	18%
Ronquera	7%	9%
Oído, nariz y garganta:		
Síntomas y signos del oído	7%	6%
Congestión	8%	11%
Otros:		
Rash cutáneo	12%	14%
Linfadenopatía	9%	11%

Las alteraciones de laboratorio observadas en pacientes pediátricos fueron: neutropenia (8% - 3%); anemia (4% - 2%); trombocitopenia (1% - 3%); aumento de ALT (3.1%-2.6%); aumento de AST (0.9%-1.6%); aumento de lipasa (3%-3%); aumento de amilasa total (3%-3%), para zidovudina más lamivudina y didanosina, respectivamente.

Otros efectos adversos que se informaron en pacientes pediátricos que recibían zidovudina 180 mg/m² cada 6 horas, fueron: falla cardíaca congestiva, disminución de reflejos, ECG anormal, edema, hematuria, dilatación ventricular izquierda, macrocitosis, nerviosismo / irritabilidad y pérdida de peso. Los efectos adversos observados en adultos, pueden ocurrir también en la población pediátrica.

Uso para la prevención de la transmisión materno-fetal del HIV: En un estudio clínico (al azar, doble ciego, con placebo) donde se administró zidovudina jarabe en neonatos (2 mg/kg) cada 6 horas, comenzando 12 horas después del nacimiento y durante 6 semanas, las experiencias adversas más comúnmente informadas fueron: anemia (hemoglobina < 9,0 g/dl) y neutropenia (< 1000 células/mm³). El 22% de los neonatos que recibieron zidovudina y el 12% de los neonatos que recibieron placebo tuvieron anemia. La diferencia promedio en los valores de hemoglobina fue menor al 1.0 g/dl para los neonatos que recibieron zidovudina comparado a los que recibieron placebo. No hubo necesidad de realizar transfusiones de sangre y los valores de hemoglobina volvieron espontáneamente a la normalidad luego de seis semanas del fin de la terapia con zidovudina. La neutropenia fue informada con similar frecuencia en el grupo que recibió zidovudina (21%) y en el grupo que recibió placebo (27%). Las consecuencias a largo plazo de la administración de zidovudina son desconocidos.

Reacciones adversas observadas durante la práctica clínica: Los siguientes efectos adversos fueron informados durante el uso de zidovudina en la práctica clínica, los mismos fueron seleccionados sobre la base de su seriedad, su frecuencia de aparición, su potencial conexión causal con zidovudina o por la combinación de estos factores.

Cuerpo en general: Dolor de espalda, dolor en el pecho, síndrome gripal, dolor generalizado, redistribución / acumulación de la grasa corporal.

Sistema cardiovascular: Cardiomiopatía, síncope.

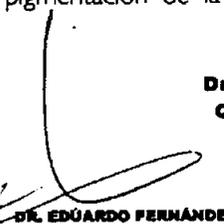
Sistema endócrino: Ginecomastia.

Ojos: Edema macular.

Sistema gastrointestinal: Constipación, disfgia, flatulencia, pigmentación de la mucosa oral, úlcera bucal.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUY ZIFFER
APODERADA



General: Sensibilización de las reacciones incluyendo anafilaxia y angioedema, vasculitis.

Sistema hemático y linfático: Anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia con hipoplasia medular.

Tracto hepatobiliar y páncreas: Hepatitis, hepatomegalia con esteatosis, ictericia, acidosis láctica, pancreatitis.

Sistema músculoesquelético: Aumento de CPK, aumento de LDH, espasmo muscular, miopatía y miositis con cambios patológicos, temblores, rabdomiólisis.

Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, depresión, vértigo, pérdida de la agudeza mental, manía, parestesia, convulsiones, somnolencia, mareos.

Sistema respiratorio: Tos, disnea, rinitis, sinusitis.

Piel: Cambios en la pigmentación de piel y uñas, prurito, rash, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, urticaria, sudor.

Sentidos especiales: Fotofobia, pérdida de la audición, disgeusia, ambliopía.

Urogenital: aumento de la frecuencia miccional, micción imperiosa.

Sobredosis:

Se ha informado en pacientes pediátricos y adultos sobredosis agudas con zidovudina que involucraron exposiciones de hasta 50 gramos. Además de los efectos adversos que se listan a continuación, no se han asociado síntomas y signos específicos a la sobredosis aguda con zidovudina: fatiga, jaqueca, vómitos y alteraciones hematológicas ocasionales. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas permanentes.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal, parecen tener poco efecto en la remoción de zidovudina mientras que aumentan la eliminación de su metabolito primario (GZDV).

Modo de Conservación:

Zidovudina Lazar debe conservarse entre 15°C y 25°C, protegida de la luz y la humedad.

Presentaciones:

1, 10 y 25 frascos de 120 y 240 ml, siendo las dos últimas de uso exclusivo hospitalario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5855 - B1606ARI - Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha de aprobación de prospecto:

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA