



"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.

DISPOSICIÓN N° 2262

BUENOS AIRES, 01 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016877-10-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LKM S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto CRISAZET / ZIDOVUDINA forma farmacéutica y concentración: Cápsulas 100 y 250mg autorizado por el Certificado N° 44.532.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 267 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"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.

DISPOSICIÓN N° 2262

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 116, 117, 137, 138, 158 y 159 y los proyectos de prospectos de fojas 185 a 208, 212 a 235, y 239 a 262 para la Especialidad Medicinal CRISAZET / ZIDOVUDINA forma farmacéutica y concentración: Cápsulas 100 y 250mg propiedad de la firma LKM S.A anulando los anteriores.

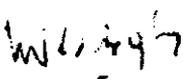
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.532 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-016877-10-3

DISPOSICION N° 2262

m.b.

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



PROYECTO DE ROTULO

**CRISAZET**

**ZIDOVUDINA 250,0 mg**

**Cápsulas**

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**CRISAZET/Zidovudina 250,0 mg Cápsulas**

Cada cápsula contiene:	
Zidovudina	250,00 mg
Lactosa	50,00 mg
Almidón de Maíz	150,00 mg

**CONTENIDO**

\*50 Cápsulas.

**CONSERVACION**

En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No se lo recomiende a otras personas.”**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

**“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”**

**“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°: 44532**

**LABORATORIO LKM S.A.**

Artilleros 2438 (C1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: Santa Rosa 3676; Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTAR A SU MEDICO**

Fecha de última Revisión:

\*Mismo texto para envases conteniendo 100, 250 y 500 cápsulas, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO NIMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**CRISAZET**

**ZIDOVUDINA 100 y 250 mg**

**Cápsulas**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**CRISAZET/Zidovudina 100,0 mg Cápsulas**

Cada cápsula contiene	
Zidovudina	100,00 mg
Almidón glicolato de sodio	20,00 mg
Lactosa	133,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg

**CRISAZET/Zidovudina 250,0 mg Cápsulas**

Cada cápsula contiene	
Zidovudina	250,00 mg
Lactosa	50,00 mg
Almidón de Maíz	150,00 mg

**CODIGO ATC**

J05AF01

**ACCION TERAPUTICA**

Antiviral de uso sistémico.

**INDICACIONES TERAPEUTICAS**

**Tratamiento del VIH-1**

CRISAZET es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido, está indicado para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACEUTICO ZIGMUND

CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

## Prevención de la transmisión materno-fetal del VIH-1

CRISAZET está indicado para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH-1.

La indicación se basa en un régimen de dosis que incluye 3 componentes:

1. Terapia antes del parto de las madres infectadas por el VIH-1
2. Terapia durante el parto de las madres infectadas por el VIH-1
3. Terapia posterior al parto del neonato expuesto al VIH-1.

Los puntos a considerar antes de iniciar la terapia con CRISAZET en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH-1 incluyen:

- En la mayoría de los casos el CRISAZET, para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH-1, debería ser administrado en combinación con otros agentes antirretrovirales.
- La prevención de la transmisión del VIH-1 en mujeres que recibieron Zidovudina durante un período prolongado antes del embarazo aún no ha sido evaluada.
- Debido a que el feto es más susceptible a sufrir los efectos teratogénicos potenciales de las drogas durante las primeras 10 semanas de gestación y a que no se conocen totalmente los riesgos de la terapia con CRISAZET durante dicho período, las mujeres que no requieran la iniciación inmediata de la terapia antirretroviral para su propia salud podrán demorar el uso del fármaco durante los primeros tres meses de gestación; esta indicación se basa en el uso del fármaco después de 14 semanas de gestación

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGIAS

### Acción Farmacológica

La Zidovudina es un inhibidor de la replicación *in vitro* de algunos retrovirus incluyendo HIV. Esta droga es un análogo de la Timidina en el cual el grupo 3'-hidroxi está reemplazado por un grupo azido (-N<sub>3</sub>). La timidina-quinasa celular convierte la Zidovudina en Zidovudina monofosfato. El monofosfato es luego convertido en el difosfato por la timidina quinasa celular y al derivado trifosfato por otras enzimas celulares. Zidovudina trifosfato interfiere con la ADN polimerasa dependiente de ARN del virus de HIV (transcriptasa reversa), y así inhibe la replicación viral. Zidovudina trifosfato también inhibe la  $\alpha$ -ADN-polimerasa celular, pero a concentraciones 100

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACÉUTICO ZIGMUD

2

CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

veces mayores que la dosis requerida para inhibir la transcriptasa reversa. *In vitro*, Zidovudina trifosfato ha mostrado ser incorporada dentro de las cadenas de ADN en crecimiento por la transcriptasa reversa viral. Cuando la incorporación por la enzima ocurre, la cadena de ADN se interrumpe. Estudios en cultivos celulares sugieren que la incorporación de Zidovudina por la  $\alpha$ -ADN-polimerasa celular, puede ocurrir, pero sólo en pequeña medida y no en todos los sistemas probados. La gamma-ADN-polimerasa celular muestra algo de sensibilidad a la inhibición por Zidovudina trifosfato con una concentración inhibitoria 50%  $CI_{50}$  de entre 400 y 900 veces mayor que aquella necesaria para la transcriptasa reversa.

### Farmacocinética

#### Absorción y biodisponibilidad

Luego de la administración oral de Zidovudina a pacientes adultos, ésta es rápidamente absorbida y extensamente distribuida, la concentración máxima se logra entre las 0,5 a 1,5 horas luego de la administración.

La siguiente tabla muestra las propiedades farmacocinéticas de Zidovudina al ser administrada a pacientes adultos en ayunas.

**Tabla 1** Parámetros farmacocinéticos de Zidovudina en pacientes adultos en estado de ayunas.

Parámetros farmacocinéticos	Media $\pm$ desviación estándar (excepto cuando se indique)
Biodisponibilidad oral (%)	64 $\pm$ 10 (n:5)
Volumen aparente de distribución (L/kg)	1,6 $\pm$ 0,6 (n:8)
Unión a proteína plasmática (%)	<38,0
Proporción LCF : Plasma *	0,6 (0,04 a 2,62) (n:36)
Clearance sistémico (L/hr/kg)	1,6 $\pm$ 0,6 (n:6)
Clearance renal (L/hr/kg)	0,34 $\pm$ 0,05 (n:9)
Semivida de eliminación (hr) **	0,5 a 3 (n:19)

\* Media (rango)

DRA. PATRICIA ELSA RUTDWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACÉUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

## **\*\* Rango aproximado**

### Distribución

El volumen aparente de distribución de Zidovudina luego de una administración oral es de  $1,6 \pm 0,6$  L/kg, y la unión a proteínas plasmáticas es baja  $<38,0$  %.

### Metabolismo y eliminación

La Zidovudina se elimina principalmente por metabolismo hepático. El mayor metabolito formado es GZDV. El AUC de la GZDV es 3 veces mayor que el AUC de la Zidovudina. El 14% y el 74% de Zidovudina y GZDV es eliminado a través de la orina tras la administración oral de Zidovudina.

Un segundo metabolito 3'-amino-3'-deoxytimidina (AMT), fue identificado en el plasma a través de una dosis intravenosa (IV) de Zidovudina. El AUC del AMT es una quinta parte del AUC de la Zidovudina.

La farmacocinética de Zidovudina es independiente de la dosis en aquellos regimenes de dosificación oral que van de 2,0 mg/kg cada 8 horas a 10 mg/kg cada 4 horas.

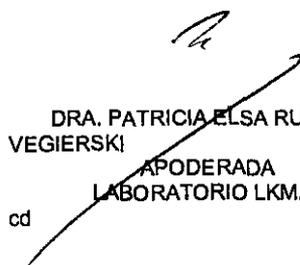
### Efectos de los alimentos sobre la absorción de Zidovudina

La Zidovudina se puede administrar con o sin las comidas. El AUC de Zidovudina es similar cuando se la administra con o sin alimentos.

### Población especial

- Insuficiencia renal: Luego de una dosis oral única de 200,0 mg de Zidovudina, el clearance decrece como resultado del aumento de la vida media de Zidovudina y el metabolito GZDV, junto con el AUC, en pacientes que padecen insuficiencia renal (n:14). Las concentraciones plasmáticas del AMT no han sido determinadas.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con niveles de creatinina de  $(CrCl) \geq 15,0$  mL/min.

  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

  
FARMACÉUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

**Tabla 2 Parámetros farmacocinéticos de Zidovudina en pacientes con insuficiencia renal severa \***

Parámetros farmacocinéticos	(Función renal normal) (n:6)	Pacientes con insuficiencia renal (n:14)
CrCl (mL/min)	120 ± 8	18 ± 2
AUC de Zidovudina (ng x hr /mL)	1.400±200	3.1000 ± 300
Vida media de Zidovudina (hr)	1,0 ± 0,2	1,4 ± 0,1

\* Información expresada como media ± desviación estándar.

- Hemodiálisis y diálisis peritoneal: La tolerancia y la farmacocinética de Zidovudina se evaluaron en un estudio de dosis múltiples en pacientes sometidos a hemodiálisis (n:5) o a diálisis peritoneal (n:6) que recibieron dosis creciente de hasta 200,0 mg 5 veces al día durante 8 semanas.

Las dosis diarias de 500,0 mg o menos fueron bien toleradas a pesar de la concentración plasmática de ZVD. Aparentemente el clearance de Zidovudina oral fué aproximadamente el 50,0% de lo reportado en pacientes con función renal normal.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener efecto insignificante en la eliminación de Zidovudina, mientras que la eliminación de ZVD se ve mejorada.

Se recomienda un ajuste de dosis en aquellos pacientes con hemodiálisis o diálisis peritoneal.

- Insuficiencia hepática: Los datos que describen el efecto de la farmacocinética en los pacientes con insuficiencia hepática son limitados.

Sin embargo, como Zidovudina se elimina principalmente por metabolismo hepático, se esperará que la remoción de Zidovudina se reducirá, mientras que se incrementarán las concentraciones plasmáticas de la misma, luego de la administración de la dosis recomendada en adultos sobre aquellos pacientes con insuficiencia hepática.

- Pacientes pediátricos: La farmacocinética de Zidovudina en pacientes pediátricos se describe en la siguiente tabla.

**Tabla 3** Parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos.\*

Parámetros farmacocinéticos	Desde el nacimiento hasta los 14 días	Desde los 14 días hasta los 3 meses	Desde los 3 meses hasta los 12 años de edad
Biodisponibilidad oral (%)	89±19 (n:15)	61±19 (n:17)	65±24 (n:18)
Proporción LCR : plasma	Sin información	Sin información	0,68 (0,03 a 3,25) (n:38)**
CL (L/hr/kg)	0,65±0,29 (n:18)	1,14±0,24 (n:16)	1,85±0,47 (n:20)
Vida media de eliminación (hr)	3,1±1,2 (n:21)	1,9±0,7 (n:18)	1,5±0,7 (n:21)

\* La información se presenta como media ± desviación estándar, a menos cuando se lo indique.

\*\* Media (rango)

Pacientes de 3 meses hasta 12 años de edad

Generalmente la farmacocinética de Zidovudina en pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad es similar a la farmacocinética de los pacientes adultos.

Se observaron aumentos proporcionales en las concentraciones de Zidovudina en plasma luego de la administración de la solución oral de 90,0 a 240,0 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas.

La biodisponibilidad oral, la vida media de eliminación y el clearance oral fueron comparables a los valores de pacientes adultos. La principal vía de eliminación de Zidovudina es por el metabolismo de GZDV.

Luego de la administración intravenosa, aproximadamente el 29,0% de la dosis se elimina en la orina sin sufrir cambios, y cerca del 45,0% se excreta como GZDV.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACÉUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

### Pacientes menores a 3 meses de edad

La farmacocinética de Zidovudina fue evaluada en 8 pacientes pediátricos inmediatamente del nacimiento, que fueron expuestos a Zidovudina *in útero*. La vida media de la misma es de  $13,0 \pm 5,8$  horas.

En pacientes que tienen menos de 14 días de nacimiento, la biodisponibilidad de Zidovudina fue mayor, y el clearance total fue más lento, por lo tanto la vida media fue más larga, que en aquellos pacientes pediátricos con más de 14 días de nacimiento.

### Embarazo

La farmacocinética de Zidovudina fue determinada en un estudio de Fase I realizado con 8 mujeres durante el último trimestre de embarazo. La farmacocinética de Zidovudina es similar a la farmacocinética de pacientes adultas que no se encuentran embarazadas. Sabiendo que la droga atraviesa la barrera placentaria, la concentración de Zidovudina en el plasma de los pacientes pediátricos en el nacimiento es esencialmente igual a la concentración plasmática de la madre durante el parto.

### Lactancia

Los Centros de Control y Prevención para pacientes infectados con HIV recomiendan que las madres infectadas con HIV eviten el riesgo de transmisión postnatal del virus al amamantar.

Luego de la transmisión de una dosis única de 200,0 mg de Zidovudina a 13 mujeres con HIV, la concentración media de Zidovudina fue similar en la leche materna y en el plasma sanguíneo.

  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

  
FARMACEUTICO ZIGMUD  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

Interacción entre drogas

**Tabla 4 Efecto sobre el AUC al co-administrar Zidovudina con otras drogas.**

Droga y dosis	Dosis de Zidovudina	n	Concentración de Zidovudina		Concentración de la co-administración de la droga
			AUC	Variabilidad	
Atovaquone 750 mg c/ 12 hr con comidas	200,0 mg c/ 8 hr	14	↑AUC 31,0%	Rango 23,0% a 78,0%	↔
Claritromicina 500 mg dos veces al día	100,0 mg c/ 4 hr por 7 días	4	↓AUC 12,0%	Rango ↓34,0% a ↑14,0%	No se reporto
Fluconazol 8,0 gr diarios	200,0 mg c/ 8 hr	12	↑AUC 74%	95% CI: 54% to 98%	No se reporto
Lamivudina 300,0 mg c/ 8 hr	Únicamente 200,0 mg	12	↑AUC 13,0%	90% CI: 2% to 27%	↔
Metadona de 30,0 a 90,0 mg diarios	200,0 mg c/ 4 hr	9	↑AUC 43,0%	Rango 16,0% a 64,0%	↔
Nelfinavir 750,0 mg c/ 8 hr de 7 a 10 días	Únicamente 200,0 mg	11	↓AUC 35,0%	Rango 28,0% a 41,0%	↔
Probenecid 500,0 mg c/ 6 hr por 2 días	2,0 mg/kg c/ 8 horas por 3 días	3	↑AUC 106,0%	Rango De 100,0% a 170,0%	No fue evaluado
Rifampicina 600,0 mg por día por 14 días	200,0 mg c/ 8 hr por 4 días	8	↓AUC 47,0%	90% CI: 41,0 % a 53,0 %	No fue evaluado
Ritonavir 300,0 mg c/ 6 hr por 4 días	200,0 mg c/ 8 hr por 4 días	9	↓AUC 25,0%	95% CI: 15,0 % a 34,0 %	↔
Acido Valproico 250,0 mg o 500,0 mg c/ 8 hr por 4 días	100,0 mg c/ 8 hr por 4 días	6	↑AUC 80,0%	Rango 64,0 % a 130,0 %	No fue evaluado

↓ Decrece, ↑ Crece, ↔ cambios no significativos, AUC: área bajo la curva

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACEUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

### Tratamiento de la infección por VIH-1

#### Adultos

La dosis oral recomendada de CRISAZET es de 600 mg/día en dosis divididas y en combinación con otros agentes antirretrovirales.

#### Pacientes pediátricos (de 4 semanas a <18 años de edad)

Los profesionales de la salud deberán prestar especial atención al momento de calcular la dosis de CRISAZET, al transcribir la orden médica, al transmitir la información y las instrucciones referentes a la posología del medicamento, a fin de minimizar y evitar errores en las dosis. Quienes prescriban el medicamento deberán calcular adecuadamente la dosis de CRISAZET para cada paciente pediátrico, en base a su peso corporal (kg) y no deberán exceder la dosis recomendada para pacientes adultos.

Antes de prescribir las cápsulas de CRISAZET, los pacientes pediátricos deberán ser evaluados a fin de determinar su capacidad para tragar las cápsulas o los comprimidos. Si un niño fuese incapaz de tragar la cápsula o tableta de CRISAZET, deberá prescribirse el jarabe de CRISAZET.

La tabla 5 indica la dosis recomendada para pacientes pediátricos a partir de las 4 semanas de vida con un peso de  $\geq 4,0$  kg. El jarabe de CRISAZET debería utilizarse para facilitar una dosificación precisa cuando las cápsulas o los comprimidos no resultasen adecuados.

**Tabla 5 Dosis pediátrica recomendada de CRISAZET**

Peso corporal (kg)	Dosis diaria total	Régimen de dosificación y dosis	
		Dosis divididas (dos veces al día)	Dosis divididas (tres veces al día)
4 a <9	24 mg/kg/día	12 mg/kg	8 mg/kg
$\geq 9$ a <30	18 mg/kg/día	9 mg/kg	6 mg/kg
$\geq 30$	600 mg/día	300 mg	200 mg

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACEUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

Alternativamente, la dosis de CRISAZET puede basarse en el área de superficie corporal (ASC) de cada paciente pediátrico. La dosis oral recomendada de CRISAZET es de  $480 \text{ mg/m}^2$  /día en dosis divididas ( $240 \text{ mg/m}^2$  dos veces al día o  $160 \text{ mg/m}^2$  tres veces al día). En algunos casos la dosis calculada por mg/kg no será igual a la dosis calculada según el ASC.

### **Prevención de la transmisión materno-fetal del VIH-1**

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

#### Dosis maternas

100 mg administrados en forma oral 5 veces por día hasta el inicio del trabajo de parto. Durante el parto, el CRISAZET deberá administrarse por vía intravenosa en dosis de 2 mg/kg (peso corporal total) durante 1 hora, seguido por una infusión intravenosa continua de 1 mg/kg/hora (peso corporal total) hasta el momento del corte del cordón umbilical.

#### Dosis en neonatos

2 mg/kg administrados en forma oral cada 6 horas, comenzando dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento y continuando hasta las 6 semanas de vida. Los neonatos que no puedan recibir dosis orales podrán recibir CRISAZET en forma intravenosa en dosis de 1,5 mg/kg, administrados durante 30 minutos, cada 6 horas.

### **Pacientes con neutropenia y/o anemia severa**

En casos de anemia significativa (hemoglobina  $<7,5 \text{ g/dL}$  o reducción de  $>25\%$  respecto al valor en la línea basal) y/o neutropenia significativa (recuento de granulocitos  $<750 \text{ células/mm}^3$  o reducción de  $>50\%$  respecto al valor en la línea basal) los pacientes pueden requerir una interrupción en la dosis hasta que se observe una recuperación en la médula ósea. En los pacientes que desarrollan una anemia significativa, la modificación de la dosis no descarta la necesidad de transfusión sanguínea. Si la recuperación de la médula ósea es consecuencia de la modificación de la dosis, un incremento gradual de ésta puede ser apropiado utilizando medidas de soporte con eritropoyetina alfa a la dosis

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACÉUTICO ZIGMUD  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

10

recomendada, dependiendo de los índices hematológicos (tal como el nivel de eritropoyetina en sangre) y la tolerancia del paciente.

### **Pacientes con trastornos de la función renal**

#### Enfermedad renal terminal

En pacientes mantenidos con hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis recomendada es de 100 mg cada 6 - 8 horas

### **Pacientes con trastornos de la función hepática**

No hay datos suficientes para recomendar un ajuste en la dosis de CRISAZET en pacientes con trastornos leves a moderados de la función hepática o con cirrosis.

### **CONTRAINDICACIONES**

El medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Zidovudina o a cualquiera de los componentes de las formulaciones.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Zidovudina puede estar asociado con toxicidad hematológica, incluyendo neutropenia y anemia severa, particularmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. El uso prolongado de Zidovudina también ha sido asociado con miopatía sintomática, acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, que se reportaron con el uso de nucleósidos análogos solos o en combinación, incluyendo Zidovudina y otros agentes antirretrovirales. Se recomienda suspender el tratamiento en caso de hepatotoxicidad pronunciada o si los datos clínicos o los resultados de laboratorio fuesen sugestivos de acidosis láctica.

### **Toxicidad hematológica/Supresión de la médula ósea**

Zidovudina debe ser usado con precaución en pacientes que hayan tenido compromiso de la médula ósea evidenciada por recuento de granulocitos  $< 1,000$  células/mm<sup>3</sup> o de hemoglobina  $< 9,5$  gr/dL. Las toxicidades hematológicas parecen estar relacionadas con

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD  
CO DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

la reserva de la médula ósea antes del tratamiento, y con la dosis y duración de la terapia. En pacientes con enfermedad de VIH-1 avanzada y sintomática, la anemia y la neutropenia fueron las reacciones adversas más significativas que se registraron. La reducción en los niveles de hemoglobina en aquellos pacientes que experimentan toxicidad hematológica ocurre entre la semana 2 y 4 de tratamiento, mientras que la neutropenia en general ocurre unas 6-8 semanas después de iniciada la terapia. Se han reportado casos de pancitopenia asociados con el uso de Zidovudina, que fue reversible en la mayoría de los casos después de discontinuar el medicamento. No obstante, se reportaron casos de anemia significativa durante el tratamiento con Zidovudina en forma individual o en combinación con otros agentes antirretrovirales, que en muchos casos requirió un ajuste en la dosis, la interrupción del fármaco, y/o la transfusión de sangre.

Se recomienda el recuento celular sanguíneo de manera frecuente para detectar neutropenia o anemia severa en pacientes con escasas reservas en la médula ósea, especialmente en pacientes con enfermedad por VIH-1 en estado avanzado que son tratados con Zidovudina. Se recomienda que las personas infectadas por el VIH-1 y los pacientes con enfermedad temprana o asintomática por VIH-1 se sometan a recuentos sanguíneos en forma periódica. Si se desarrolla anemia o neutropenia, puede que sea necesario un ajuste en la dosis.

### **Miopatía**

La miopatía y la miositis con cambios patológicos, similares a los producidos por el VIH, han sido asociados al uso prolongado de Zidovudina.

### **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis**

Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos nucleósidos solos o en combinación, incluyendo Zidovudina y otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos ocurrieron en las mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Debe tenerse precaución cuando se administre Zidovudina a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos asociados con enfermedad hepática. No obstante, también se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo. Debe suspenderse el tratamiento con Zidovudina en cualquier paciente que desarrolle

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

evidencia clínica o de laboratorio que sugiera acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de niveles elevados de transaminasas).

### **Uso con regímenes basados en Interferón y Ribavirina en pacientes co infectados por el VIH-1/VHC**

Los estudios *in vitro* han demostrado que Ribavirina puede reducir la fosforilación de los análogos nucleósidos de la pirimidina, como en el caso de Zidovudina. Si bien no se observó evidencia alguna de interacción farmacocinética ni farmacodinámica (por ejemplo, pérdida de la supresión virológica del VIH-1/VHC) cuando se coadministró Ribavirina con Zidovudina en pacientes co-infectados por el VIH-1/VHC, ocurrió exacerbación de anemia debida a Ribavirina cuando la Zidovudina forma parte del régimen utilizado para el tratamiento del VIH. No se recomienda la co administración de Ribavirina y Zidovudina. Deberá considerarse la sustitución de Zidovudina cuando forma parte de un régimen antirretroviral combinado ya establecido, especialmente en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por Zidovudina.

Ocurrió descompensación hepática (que en ciertos casos fue fatal) en pacientes co-infectados por el VIH-1/VHC que recibían terapia antirretroviral combinada para el VIH-1 e Interferón Alfa con o sin Ribavirina.

Los pacientes que reciben Interferón Alfa con o sin Ribavirina y Zidovudina, deberían ser monitoreados cuidadosamente para detectar posibles toxicidades relacionadas con el tratamiento, especialmente descompensación hepática, neutropenia, y anemia.

Se debe considerar la suspensión de Zidovudina como una medida apropiada desde el punto de vista médico. Se debe considerar la suspensión o reducción de la dosis de Interferón Alfa, de Ribavirina, o de ambos, si empeoraran las toxicidades clínicas, entre las que se encuentran la descompensación hepática (por ejemplo, puntuación Child-Pugh >6).

### **Uso con otros fármacos que contienen Zidovudina**

El producto no debería utilizarse con otros fármacos que contengan Zidovudina.

### **Síndrome de reconstitución inmune**

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACÉUTICO ZIGMUD  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

Se informó síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo Zidovudina. Durante la fase inicial de la terapia antirretroviral combinada, los pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como la infección por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía *Pneumocystis jirovecii*, o la tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y un tratamiento más exhaustivo.

### **Redistribución de grasa corporal**

Se ha observado una redistribución o acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorso-cervical (joroba de búfalo), pérdida de grasa periférica y facial, aumento del tamaño del busto, y aspecto "cushingoide", en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Actualmente, se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. Aún no se ha podido establecer una relación causal.

### **Interacciones entre drogas**

#### Agentes antirretrovirales

- Stavudina: el uso concomitante de Zidovudina y Stavudina debe evitarse, ya que se demostró una relación antagónica en estudios *in vitro*.
- Análogos de nucleósidos que afectan la replicación del ADN: Algunos análogos de nucleósidos que afectan la replicación del ADN, tales como Ribavirina, *in vitro* antagonizan la actividad antiviral de Zidovudina. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de ambos fármacos.

#### Doxorubicina

El uso concomitante de Zidovudina con Doxorubicina se debe evitar, debido a la relación antagónica que fue demostrada en estudios *in vitro*.

#### Hematológicas, supresores de médula ósea, agentes citotóxicos

La co-administración de Ganciclovir, interferón alfa, Ribavirina y otros agentes supresores o citotóxicos puede aumentar la toxicidad hematológica de Zidovudina.

### **USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACÉUTICO ZIGMUD  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

## Embarazo

Embarazo Categoría C.

En los seres humanos, el tratamiento con Zidovudina durante el embarazo redujo la tasa de transmisión materno-fetal del VIH-1 (tasa de infección de 24,9% para los niños nacidos de madres tratadas con el placebo contra 7,8% para los niños que nacen de madres tratadas con Zidovudina). No hubo diferencias en cuanto a los eventos adversos relacionados con el embarazo entre los grupos tratados. Los estudios de reproducción animal realizados con ratas y conejos no indicaron evidencia alguna de embriotoxicidad ni aumento de malformaciones fetales.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con un placebo, en mujeres embarazadas infectadas por el VIH-1, para determinar la utilidad de Zidovudina en la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH-1. Se observaron anomalías congénitas con una frecuencia similar entre los neonatos nacidos de madres que recibieron Zidovudina y aquellos nacidos de madres que recibieron el placebo. Las anomalías observadas incluyeron problemas durante la embriogénesis (antes de la semana 14) o fueron reconocidas por ultrasonido antes o inmediatamente después de iniciado el estudio.

Hubo mayor incidencia de reabsorción fetal en las ratas y los conejos tratados con dosis de Zidovudina que produjeron concentraciones plasmáticas 66 a 226 veces (ratas) y 12 a 87 veces (conejos) superiores a la concentración plasmática pico en estado estable alcanzada en humanos después de la administración de una dosis única de 100 mg de Zidovudina. No se registraron otras anomalías en el desarrollo fetal. En otro estudio de toxicidad reproductiva, las ratas preñadas recibieron en dosis cercanas a las letales que produjeron concentraciones plasmáticas pico 350 veces superiores a las alcanzadas en los seres humanos (300 veces el ABC en humanos que recibían 600 mg/día de Zidovudina). Esta dosis se asoció con una marcada toxicidad en las madres y con un aumento en la incidencia de malformaciones fetales. Sin embargo, no se registraron signos de teratogenicidad al administrar una quinta parte de la dosis letal.

## Madres lactantes

La Zidovudina se excreta en la leche materna humana.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACEUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

15

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamanten a sus niños para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Debido al riesgo de transmisión del VIH y al potencial de reacciones adversas causadas por la zidovudina en los niños lactantes, se recomienda que las madres tratadas con Zidovudina suspendan el amamantamiento de sus bebés.

### **Uso en pediatría**

Zidovudina ha sido estudiado en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de  $\geq 6$  semanas de vida que presentaban síntomas relacionados con el VIH-1 o que eran asintomáticos con valores anormales de laboratorio indicativos de una importante inmunosupresión relacionada con el VIH-1. Zidovudina también ha sido estudiado en neonatos expuestos perinatalmente al VIH-1

### **Uso en geriatría**

Los estudios clínicos de Zidovudina no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 o más años de edad para determinar si ellos responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias de respuestas entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para los pacientes de edad avanzada debería ser muy cuidadosa, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedades concomitantes o la terapia con otras drogas.

### **Pacientes con función renal disminuida**

Se recomienda reducir la dosis de Zidovudina en pacientes cuya función renal se encuentra disminuida ( $CrCl < 15$  mL/min)

### **Disfunción hepática**

La Zidovudina es eliminada del cuerpo principalmente por excreción renal luego de ser metabolizada por el hígado (glucuronidación). Si bien la información es limitada, las concentraciones de Zidovudina parecen aumentar en pacientes cuya función hepática se encuentra debilitada, siendo mayor el riesgo de toxicidad hematológica.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACEUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

16

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

La Zidovudina fue administrada en forma oral en 3 niveles de dosis a grupos separados de ratones y ratas (60 hembras y 60 machos en cada grupo). Las dosis iniciales de Zidovudina administradas fueron de 30, 60, y 120 mg/kg/día en los ratones y de 80, 220, y 600 mg/kg/día en las ratas. La dosis de los ratones debió ser disminuida a 20, 30, y 40 mg/kg/día después del día 90 debido a la aparición de anemia relacionada con el tratamiento, mientras que en las ratas sólo se redujo la dosis más alta a 450 mg/kg/día en el día 91 y luego a 300 mg/kg/día en el día 279.

En los ratones que recibieron las dosis más altas aparecieron 7 neoplasmas vaginales tardíos (después de 19 meses), neoplasmas vaginales (5 carcinomas de células escamosas no metastásicas, 1 papiloma de células escamosas, 1 un pólipo escamoso). En uno de los ratones que recibió una dosis intermedia apareció tardíamente un papiloma escamoso vaginal. No aparecieron tumores vaginales en los animales que recibieron las dosis más bajas.

En las ratas que recibieron las dosis más altas aparecieron tardíamente (después de 20 meses) 2 carcinomas vaginales de células escamosas no metastásicas. No aparecieron tumores vaginales en las ratas que recibieron dosis intermedias o bajas. No se observó ningún otro tipo de tumores relacionados con el fármaco.

Al administrar dosis que producían tumores en las ratas y los ratones, la exposición estimada (medida por el ABC) fue de aproximadamente 3 veces (ratón) y 24 veces (rata) la exposición estimada en el hombre a la dosis terapéutica recomendada de 100 mg cada 4 horas. Se desconoce el valor predictivo para el hombre de estos estudios de carcinogenicidad realizados con roedores.

Zidovudina resultó mutagénica en el ensayo con células de linfoma de ratón, positiva en un ensayo de transformación de células *in vitro*, clastogénica en un estudio citogenético con linfocitos humanos cultivados, y positiva en las pruebas con micronúcleo de ratas después de dosis repetidas. Resultó negativa en un estudio citogenético con ratas que recibieron una dosis única.

Cuando Zidovudina se administró a ratas hembras y machos en dosis 7 veces superiores a la dosis habitual administrada a pacientes adultos en base al área de superficie corporal, no se observó ningún efecto en la fertilidad a juzgar por los índices de concepción.

2  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACEUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

17

Se realizaron dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones. En uno de los estudios se administró Zidovudina en dosis de 20 mg/kg/día o 40 mg/kg/día a partir del día 10 de gestación, y durante el parto y la lactancia, continuando con las dosis en las crías durante 24 meses después del nacimiento. Las dosis de Zidovudina administradas en este estudio produjeron exposiciones aproximadamente 3 veces superiores a las estimadas en los seres humanos con la dosis recomendada. Después de 24 meses, se advirtió un aumento en la incidencia de tumores vaginales, sin que se observen aumentos en la incidencia de tumores en el hígado, los pulmones, ni en ningún otro órgano, tanto en los machos como en las hembras. Estos hallazgos son consistentes con los resultados del estudio de carcinogenicidad oral estándar realizado con ratones, según se describió anteriormente. En un segundo estudio se administró Zidovudina a la dosis máxima tolerada de 12,5 mg/día o 25 mg/día (~1,000 mg/kg de peso corporal previo a la gestación o ~450 mg/kg de peso corporal al final de la gestación) a ratones hembras preñadas desde el día 12 hasta el día 18 de gestación. Se observó un aumento en el número de tumores en el hígado, los pulmones, y en los órganos reproductores femeninos en las crías expuestas a las dosis más altas de Zidovudina.

#### **Estudios de toxicidad reproductiva y/o en el desarrollo**

Los estudios de teratología en ratas y conejos con dosis orales de hasta 500 mg/kg/día no revelaron evidencia alguna de teratogenicidad con Zidovudina. El tratamiento con Zidovudina produjo toxicidad embrio-fetal, evidenciada por el aumento en la incidencia de reabsorciones fetales en las ratas que recibieron 150 o 450 mg/kg/día y en los conejos que recibieron 500 mg/kg/día. Las dosis administradas en los estudios teratológicos produjeron concentraciones plasmáticas pico de Zidovudina (después de la mitad de la dosis diaria) en las ratas de 66 a 226 veces, y en los conejos de 12 a 87 veces, superiores a las concentraciones plasmáticas pico alcanzadas en humanos en estado estable (después de una sexta parte de la dosis diaria) con la dosis diaria recomendada (100 mg cada 4 horas). En un experimento *in vitro* con ovocitos de ratón fertilizados, la exposición a Zidovudina produjo una reducción dosis-dependiente en el porcentaje de blastocitos. En un estudio teratológico adicional realizado en las ratas, la dosis de 3.000 mg/kg/día (cerca a la dosis letal oral en ratas de 3,683 mg/kg) causó una marcada toxicidad en las hembras preñadas y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales. Esta dosis produjo concentraciones plasmáticas pico de

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMASEUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

18

Zidovudina 350 veces superiores a las concentraciones plasmáticas pico alcanzadas en los seres humanos. (El área bajo la curva [ABC] estimada en las ratas con este nivel de dosis fue 300 veces superior al ABC diario registrado en los seres humanos con dosis de 600 mg/día.). No se observó evidencia alguna de teratogenicidad en este experimento con dosis de 600 mg/kg/día o menores.

## REACCIONES ADVERSAS

### Monoterapia en Adultos

La frecuencia y severidad de reacciones adversas asociadas con el uso de Zidovudina en adultos son superiores en aquellos pacientes que presentan una infección en un estado más avanzado al momento de iniciarse la terapia.

La siguiente tabla resume los eventos adversos reportados con mayor frecuencia estadísticamente significativa para aquellos pacientes que recibieron Zidovudina en estudios de monoterapia

**Tabla 6** Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en la infección HIV asintomática

Reacción Adversa	Zidovudina 500 mg/día (n:453)	Placebo (n:428)
Astenia	9,0%*	6,0%
Dolor de cabeza	63,0%	53,0%
Malestar	53,0%	45,0%
<b>GASTROINTESTINAL</b>		
Anorexia	20,0%	11,0%
Constipación	6,0%	4,0%
Nauseas	51,0%	30,0%
Vómitos	17,0%	10,0%

Reacciones notificadas en  $\geq$  5% de la población de estudio.

\* No es estadísticamente significativo frente al placebo

2  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACEUTICO ZIGMUND  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

Aparte de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 6, las reacciones adversas observadas con una incidencia  $\geq$  al 5,0% en estudios clínicos sobre cualquier grupo de tratamiento fueron: calambres abdominales, dolor abdominal, artralgias, escalofríos, dispepsia, fatiga, insomnio, dolor músculo-esquelético, mialgia y neuropatía. Además, en los estudios de hiperbilirubinemia se reportaron con una frecuencia de  $\leq$  0,8%. En la tabla 7 se muestran las anormalidades en los estudios clínicos de laboratorio observados durante los estudios clínicos en monoterapia.

**Tabla 7 Frecuencia de anormalidades en los estudios clínicos de laboratorio (grado 3/4) en pacientes con infección asintomática de HIV.**

<b>Prueba (niveles con anormalidades)</b>	<b>Zidovudina 500 mg/día (n :453)</b>	<b>Placebo (n:428)</b>
<b>Anemia (Hgb&lt;8,0 gr/dL)</b>	<b>1,0%</b>	<b>&lt;1,0%</b>
<b>Granulocitopenia (&lt;750 células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>2,0%</b>	<b>2,0%</b>
<b>Trombocitopenia (plaquetas &lt; 50000/ mm<sup>3</sup>)</b>	<b>0,0%</b>	<b>&lt;1,0%</b>
<b>ALT(&gt;5 x LSN)</b>	<b>3,0%</b>	<b>3,0%</b>
<b>AST (&gt;5 x LSN)</b>	<b>1,0%</b>	<b>2,0%</b>

**LSN: Límite superior normal**

### Pediátricos

Las reacciones adversas reportadas por Zidovudina para pacientes adultos también pueden ocurrir en pacientes pediátricos.

### **Experiencia Post-marketing**

A continuación se enumeran las reacciones adversas reportadas en las investigaciones clínicas con un índice no significativamente diferente de aquél registrado en el grupo tratado con placebo. Las reacciones seleccionadas provenientes de la experiencia clínica post comercialización con Zidovudina son también incluidas. Muchas de estas reacciones pueden producirse como parte de la enfermedad del HIV. La significancia



clínica de la asociación entre el tratamiento con Zidovudina y estas reacciones es desconocida.

El cuerpo en su totalidad: dolor abdominal, dolor de espalda, dolores en el cuerpo, dolor de pecho, escalofríos, edema labial, síndrome gripal, hiperalgesia.

Cardiovasculares: síncope, vasodilatación.

Gastrointestinales: encías sangrantes, constipación, diarrea, disfagia, edema en la lengua, eructación, flatulencia, úlcera bucal, hemorragia rectal.

Hémicas y Linfáticas: linfadenopatía.

Músculo-Esqueléticas: artralgia, espasmo muscular, temblor, contracción espasmódica.

Nerviosas: ansiedad, confusión, depresión, mareos, labilidad emocional, pérdida de la agudeza mental, nerviosismo, parestesia, somnolencia, vértigo.

Respiratorias: tos, disnea, epistaxis, ronquera, faringitis, rinitis, sinusitis.

De la Piel: acné, cambios en la piel y pigmentación en las uñas, prurito, erupciones, sudor excesivo, urticaria.

Sentidos Especiales: ambliopía, pérdida de la audición, fotofobia, perversión del sabor.

Urogenitales: disuria, poliuria, frecuencia urinaria alterada.

Pacientes Pediátricos: Se produjo anemia y granulocitopenia entre los niños con enfermedad avanzada del HIV que recibieron Zidovudina con una incidencia similar a aquélla reportada para los adultos con SIDA o CRS avanzado. El control de la neutropenia y anemia incluyeron, en algunos casos, una modificación de la dosis y/o transfusiones del producto de la sangre. En los estudios a rótulo abierto, el 17% de los pacientes fue sometido a una modificación de la dosis (en general, se produjo una reducción en la dosis de alrededor del 30%), debido a anemia, y el 25% de los pacientes evidenció también una modificación en la dosis suministrada (discontinuación temporaria o reducción de la dosis en un 30%) a causa de neutropenia. 4 niños discontinuaron Zidovudina permanentemente debido a neutropenia.

### **Uso para la Prevención de la Transmisión Madre-Feto**

En un estudio randomizado, a doble ciego, controlado mediante placebo en mujeres infectadas con HIV y sus hijos, que se llevó a cabo para determinar la utilidad de Zidovudina para impedir la transmisión del HIV de madre a hijo, se administró una dosis de 2 mg/kg de Zidovudina jarabe, cada 6 horas, durante 6 semanas, a niños. La

DRA. PATRICIA RUSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACÉUTICO ZIGMUD 21  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.



terapia se inició dentro de las 12 horas del momento del nacimiento las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron anemia (con un valor de hemoglobina de  $< 9.0$  g/dL) y neutropenia ( $< 1000$  células/mm<sup>3</sup>). La anemia se produjo en el 22% de los pacientes pediátricos que recibieron Zidovudina, y en el 19% tratados con placebo. La diferencia media para los niños que recibieron Zidovudina con aquellos tratados con placebo de los valores de hemoglobina fue inferior a los 1.9 g/dL. Ninguno de los niños que padecieron anemia requirió transfusiones y todos los valores de hemoglobina retornaron a los valores normales dentro de las 6 semanas de haberse completado la terapia con Zidovudina. Fue reportada con similar frecuencia neutropenia en el grupo que recibió Zidovudina (21%) y en aquél que recibió placebo (27%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo tanto *in útero* como en la exposición del lactante a Zidovudina.

### **SOBREDOSIFICACION**

Han sido reportados casos de sobredosis aguda con Zidovudina en pacientes pediátricos y adultos. No hay síntomas o signos específicos identificados tras una sobredosis aguda con Zidovudina, aparte de los ya indicados en reacciones adversas tales como fatiga, dolor de cabeza, vómitos e informes de alteración hematológica.

Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas permanentes. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto insignificante en la eliminación de Zidovudina, mientras que la eliminación de su metabolito principal, 3'azido-3'-deoxi-5'-O- $\beta$ -D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV), se ve mejorado.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**  
**Hospital De Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**  
**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/58-7777.**

### **INFORMACIÓN PARA PACIENTES**

CRISAZET no constituye una cura para las infecciones producidas por el HIV. Los pacientes pueden seguir adquiriendo enfermedades asociadas con infecciones del HIV, incluyendo infecciones oportunistas. Por lo tanto, los pacientes deberían ser informados

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM, S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM, S.A.

22

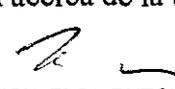
acerca de recurrir a alguna modificación en la medicación cada vez que noten algún cambio significativo en su estado de salud. No ha resultado significativo el grado de seguridad y eficacia de CRISAZET observado en mujeres adictas a drogas intravenosas y minorías raciales, en comparación con los datos obtenidos en hombres de raza blanca. Los pacientes deberían tener pleno conocimiento de que las principales toxicidades de CRISAZET son la granulocitopenia y/o anemia. La frecuencia y severidad de estas toxicidades son superiores en aquellos pacientes con enfermedad en un estado más avanzado y en aquéllos que hubieren comenzado la terapia en una etapa tardía ya con el curso de la infección en pleno desarrollo. Los pacientes deben saber que, si la toxicidad se desarrolla, los pacientes pueden requerir transfusiones y/o modificaciones de la dosis, incluyendo una posible discontinuación. Los pacientes deberían tener en cuenta la extrema importancia que presenta el hecho someterse a un continuo recuento de glóbulos sanguíneos mientras estén bajo terapia, en especial en aquellos pacientes con enfermedad sintomática del HIV en estado avanzado. Los pacientes deben tomar ciertas prevenciones respecto del uso concomitante de otras drogas, tales como Ganciclovir y Alfa-interferón. Estas drogas puede exacerbar la toxicidad de CRISAZET. Los pacientes deben saber que otros efectos de CRISAZET incluyen náusea y vómitos. Asimismo, los pacientes deberían comunicarse con un profesional médico de inmediato si notan debilitamiento general, problemas de respiración, síntomas de hepatitis o pancreatitis, o cualquier otro efecto adverso inesperado mientras se encuentren bajo tratamiento con CRISAZET.

Aquellas embarazadas que, durante el embarazo, consideran conveniente el uso de CRISAZET destinado a impedir la transmisión del HIV al feto, deben tener en cuenta que dicha transmisión puede producirse no obstante la terapia empleada. Las consecuencias a largo plazo tanto en útero como provenientes de la exposición del lactante a CRISAZET se desconocen.

Las embarazadas infectadas con el HIV no deben amamantar para impedir una transmisión postnatal del HIV a un lactante aún no infectado por el HIV.

Asimismo, los pacientes deberían saber que la terapia con CRISAZET no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión del HIV a terceros a través del contacto sexual o de la contaminación de la sangre.

Información acerca de la terapia con CRISAZET

  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

  
FARMACEUTICO ZIGMUD  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

23

## PRESENTACION

CRISAZET/Zidovudina 100 mg cápsulas: Envases conteniendo 50, 100, 250 y 500 capsulas, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

CRISAZET/Zidovudina 250 mg cápsulas: Envases conteniendo 50, 100, 250 y 500 capsulas, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

## CONSERVACION

En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No se lo recomiende a otras personas.”**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

**“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”**

**“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud ”**

**Certificado N°: 44532**

**LABORATORIO LKM S.A.**

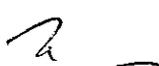
Artilleros 2438 (C1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: Santa Rosa 3676; Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Fecha de última Revisión: DICIEMBRE 2010

  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

  
FARMACEUTICO ZIGMUD  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

24

PROYECTO DE ROTULO

**CRISAZET**

**ZIDOVUDINA 100,0 mg**

**Cápsulas**

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**CRISAZET/Zidovudina 100 mg Cápsulas**

Cada cápsula contiene	
Zidovudina	100,00 mg
Almidón glicolato de sodio	20,00 mg
Lactosa	133,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg

**CONTENIDO**

\*50 Cápsulas.

**CONSERVACION**

En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No se lo recomiende a otras personas.”**

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI

APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACEUTICO ZIGMUD

CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

**“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”**

**“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio  
de Salud Certificado N°: 44532**

**LABORATORIO LKM S.A.**

Artilleros 2438 (C1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

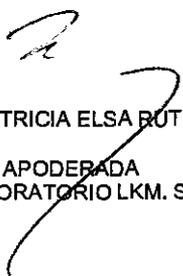
Dirección Técnica: Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: Santa Rosa 3676; Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Fecha de última Revisión: DICIEMBRE 2010

\*Mismo texto para envases conteniendo 100, 250 y 500 cápsulas, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

  
FARMACÉUTICO ZIGMUD  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

26

PROYECTO DE ROTULO

**CRISAZET**

**ZIDOVUDINA 250,0 mg**

**Cápsulas**

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**CRISAZET/Zidovudina 250,0 mg Cápsulas**

Cada cápsula contiene:	
Zidovudina	250,00 mg
Lactosa	50,00 mg
Almidón de Maíz	150,00 mg

**CONTENIDO**

\*50 Cápsulas.

**CONSERVACION**

En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No se lo recomiende a otras personas.”**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

**“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”**

**“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio**

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
VEGIERSKI  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.