

EN

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) / PACKAGE LEAFLET (PL)

**Zidovudine Oral Solution USP 50 mg/5 mL
Rx Only****FR**

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) En Français/ INFORMATION DE L'UTILISATEUR En Français

**Zidovudine en solution buvable USP 50 mg/5 mL
Rx Only****ES**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP)
En Español / PROSPECTO En Español**Zidovudina Solución Oral 50 mg/5 mL USP
Sólo con receta****PT**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO (RCM) Em Português / FOLHETO INFORMATIVO Em Português

**Zidovudina Solução Oral USP 50 mg/5 ml
Rx Apenas**Item Code/ Code de l'article/
Código del ítem/
Código do item:**P1535057**Effective Date/ Date effective/
Data efectiva/
Data efetiva:**August 2023**

S.No	Contents/ Contenu/ Contenidos/ Conteúdos	Page No./Page N.º/ Pág. N.º/ Pág. N.º
1	Summary of Product Characteristics (SmPC) in English	2
2	Package Leaflet (PL) in English	8
3	Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) in French	10
4	Information de L'utilisateur in French	16
5	Resumen de Características del Producto (RCP) in Spanish	18
6	PROSPECTO in Spanish	24
7	Resumo das Características do Medicamento (RCM) in Portuguese	26
8	Folheto Informativo in Portuguese	32

Version 01 , 19.02.2024



Rx Only

1 NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT

Zidovudine Oral Solution USP 50 mg/5 mL

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 5ml of oral solution contains zidovudine USP 50 mg

Excipients: Sucrose, glycerin, citric acid, sodium benzoate, strawberry flavour and purified water

3 PHARMACEUTICAL FORM

Colorless to pale yellow strawberry flavoured syrup. Zidovudine oral solution comes in bottles of 240ml.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Zidovudine oral solution is indicated in anti-retroviral combination therapy for Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and children.

Zidovudine oral solution chemoprophylaxis is indicated for use in HIV-positive pregnant women (over 14 weeks of gestation) for prevention of maternal-foetal HIV transmission and for primary prophylaxis of HIV infection in newborn infants.

4.2 Posology and method of administration

Dosage in adults:

The usual recommended dose of zidovudine oral solution in combination with other anti-retroviral agents is 500 or 600 mg/day in two or three divided dose.

Dosage in children:

3 months - 12 years:

The recommended dose of zidovudine oral solution is 360 to 480 mg/m² per day, in 3 or 4 divided doses in combination with other antiretroviral agents. The maximum dosage should not exceed 200 mg every 6 hours.

<3 months:

The limited data available are insufficient to propose specific dosage recommendations (See below -maternal foetal transmission and 5.2 Pharmacokinetic properties).

Dosage in the prevention of maternal-foetal transmission:

Although the optimal dosage schedule has not been identified the following dosage regimen has been shown to be effective. Pregnant women (over 14 weeks of gestation) should be given 500 mg/day orally (100 mg five times per day) until the beginning of labour. During labour and delivery zidovudine should be administered intravenously at 2 mg/kg bodyweight given over one hour followed by a continuous intravenous infusion at 1 mg/kg/h until the umbilical cord is clamped.

The newborn infants should be given 2 mg/kg bodyweight orally every 6 hours starting within 12 hours after birth and continuing until 6 weeks old (e.g. a 3 kg neonate would require a 0.6 ml dose of oral solution every 6 hours).

Due to the small volumes of oral solution required, care should be taken when calculating neonate doses.

Infants unable to receive oral dosing should be given zidovudine intravenously at 1.5 mg/kg bodyweight infused over 30 minutes every 6 hours. In case of planned caesarean, the infusion should be started 4 hours before the operation.

In the event of a false labour, the zidovudine infusion should be stopped and oral dosing restarted.

Dosage adjustments in patients with haematological adverse reactions:

Dosage reduction or interruption of zidovudine oral solution therapy may be necessary in patients whose haemoglobin level falls to between 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) and 9 g/dl (5.59 mmol/l) or whose neutrophil count falls to between 0.75 x 10⁹/l and 1.0 x 10⁹/l (see 4.3 Contraindications and 4.4 Special warnings and precautions for use)

Dosage in the elderly:

Zidovudine pharmacokinetics have not been studied in patients over 65 years of age and no specific data are available. However, since special care is advised in this age group due to age-associated changes such as the decrease in renal function and alterations in haematological parameters, appropriate monitoring of patients before and during use of zidovudine oral solution is advised.

Dosage in renal impairment:

In patients with severe renal impairment, apparent zidovudine clearance after oral zidovudine administration was approximately 50% of that reported in healthy subjects with normal renal function. Therefore a dosage reduction to 300-400 mg daily is recommended for patients with severe renal impairment with creatinine clearance <10ml/min. Haematological parameters and clinical response may influence the need for subsequent dosage adjustment. Haemodialysis and peritoneal dialysis have no significant effect on zidovudine elimination whereas elimination of the glucuronide metabolite is increased.

Dosage in hepatic impairment:

Data in patients with cirrhosis suggest that accumulation of zidovudine may occur in patients with hepatic impairment because of decreased glucuronidation. Dosage reductions may be necessary but, as there is only limited data available, precise recommendations cannot be made. If monitoring of plasma zidovudine levels is not feasible, physicians will need to monitor for signs of intolerance, such as the development of haematological adverse reactions (anaemia, leucopenia, neutropenia) and reduce the dose and/or increase the interval between doses as appropriate.

4.3 Contraindications:

Zidovudine oral solution is contra-indicated in patients known to be hypersensitive to zidovudine, or to any of the components of the formulations.

Zidovudine oral solution should not be given to patients with abnormally low neutrophil counts (less than 0.75 x 10⁹/litre) or abnormally low haemoglobin levels (less than 7.5 g/decilitre or 4.65 mmol/litre).

Zidovudine oral solution is contra-indicated in new born infants with hyperbilirubinaemia requiring treatment other than phototherapy, or with increased transaminase levels of over five times the upper limit of normal.

4.4 Special warnings and precautions for use

Zidovudine oral solution is not a cure for HIV infection and patients remain at risk of developing illnesses which are associated with immune suppression, including opportunistic infections and neoplasms. Whilst it has been shown to reduce the risks of opportunistic infections, data on the development of neoplasms, including lymphomas, are limited. The available data on patients treated for advanced HIV disease indicate that the risk of lymphoma development is consistent with that observed in untreated patients. In patients with early HIV disease on long-term treatment the risk of lymphoma development is unknown.

Zidovudine oral solution should be administered under the supervision of a doctor with experience of treating patients with HIV infection or AIDS. An appropriate

treatment procedure requires access to suitable facilities eg. for performing haematological monitoring investigations, including determination of viral load, CD4 lymphocytes and for provision of blood transfusions if necessary.

The concomitant use of rifampicin, ribavirin or stavudine with zidovudine should be avoided (see section 4.5 Interactions with other Medicaments and other forms of Interaction).

Haematological Adverse Reactions: Anaemia (usually not observed before six weeks of zidovudine oral solution therapy but occasionally occurring earlier), neutropenia (usually not observed before four weeks' therapy but sometimes occurring earlier) and leucopenia (usually secondary to neutropenia) can be expected to occur in patients receiving zidovudine oral solution; These occurred more frequently at higher dosages (1200-1500 mg/day) and in patients with poor bone marrow reserve prior to treatment, particularly with advanced HIV disease.

Haematological parameters should be carefully monitored. For patients with advanced symptomatic HIV disease it is generally recommended that blood tests are performed at least every two weeks for the first three months of therapy and at least monthly thereafter. In patients with early HIV disease (where bone marrow reserve is generally good), haematological adverse reactions are infrequent. Depending on the overall condition of the patient, blood tests may be performed less often, for example every 1 to 3 months.

If the haemoglobin level falls to between 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) and 9 g/dl (5.59 mmol/l) or the neutrophil count falls to between $0.75 \times 10^9/l$ and $1.0 \times 10^9/l$, the daily dosage may be reduced until there is evidence of marrow recovery; alternatively, recovery may be enhanced by brief (2-4 weeks) interruption of zidovudine oral solution therapy. Marrow recovery is usually observed within 2 weeks after which time zidovudine oral solution therapy at a reduced dosage may be reinstated. In patients with significant anaemia, dosage adjustments do not necessarily eliminate the need for transfusions (see 4.3 Contra-indications).

Lactic acidosis: Lactic acidosis usually associated with hepatomegaly and hepatic steatosis has been reported with the use of nucleoside analogues. Early symptoms (symptomatic hyperlactatemia) include benign digestive symptoms (nausea, vomiting and abdominal pain), non-specific malaise, loss of appetite, weight loss, respiratory symptoms (rapid and/or deep breathing) or neurological symptoms (including motor weakness).

Lactic acidosis has a high mortality and may be associated with pancreatitis, liver failure, or renal failure. Lactic acidosis generally occurred after a few or several months of treatment.

Treatment with nucleoside analogues should be discontinued in the setting of symptomatic hyperlactatemia and metabolic/lactic acidosis, progressive hepatomegaly, or rapidly elevating aminotransferase levels. Caution should be exercised when administering nucleoside analogues to any patient (particularly obese women) with hepatomegaly, hepatitis or other known risk factors for liver disease and hepatic steatosis (including certain medicinal products and alcohol). Patients co-infected with hepatitis C and treated with alpha interferon and ribavirin may constitute a special risk.

Patients at increased risk should be followed closely.

Mitochondrial toxicity: Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated in vitro and in vivo to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed in utero and/or post-natally to nucleoside analogues. The main adverse events reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These events are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed in utero to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV-negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect current recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Lipodystrophy: Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A connection between visceral lipomatosis and PIs and lipodystrophy and NRTIs has been hypothesised. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age, and with drug related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Consideration should be given to the measurement of fasting serum lipids and blood glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate (see section 4.8 Undesirable effects).

Liver disease: The safety and efficacy of zidovudine has not been established in patients with significant underlying liver disorders.

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse events. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please also refer to the relevant product information for these medicinal products.

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered (see section 4.2).

Patients should be cautioned about the concomitant use of self-administered medications (see 4.5 Interactions with other medicaments and other forms of interaction).

Patients should be advised that zidovudine oral solution therapy has not been proven to prevent the transmission of HIV to others through sexual contact or blood contamination.

Use in Elderly and in Patients with Renal or Hepatic Impairment: See 4.2 Posology and method of administration.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:

Limited data suggests that co-administration of zidovudine with rifampicin decreases the AUC (area under the plasma concentration curve) of zidovudine by $48\% \pm 34\%$. This may result in a partial loss or total loss of efficacy of zidovudine (see 4.4 Special warnings and precautions for use).

Zidovudine in combination with either ribavirin or stavudine are antagonistic *in vitro*. The concomitant use of either ribavirin or stavudine with zidovudine should be avoided (see 4.4 Special warnings and precautions for use).

Probenecid increases the AUC of zidovudine by 106% (range 100 to 170%). Patients receiving both drugs should be closely monitored for haematological toxicity. A modest increase in C_{max} (28%) was observed for zidovudine when administered with lamivudine, however overall exposure (AUC) was not significantly altered. Zidovudine has no effect on the pharmacokinetics of lamivudine.

Phenytoin blood levels have been reported to be low in some patients receiving zidovudine oral solution, while in one patient a high level was noted. These observations suggest that phenytoin levels should be carefully monitored in patients receiving both drugs.

In a pharmacokinetic study co-administration of zidovudine and atovaquone showed a decrease in zidovudine clearance after oral dosing leading to a $35\% \pm 23\%$ increase in plasma zidovudine AUC. Given the limited data available the clinical significance of this is unknown.

Valproic acid, fluconazole or methadone when co-administered with zidovudine have been shown to increase the AUC with a corresponding decrease in its clearance. As only limited data are available the clinical significance of these findings is unclear but if zidovudine is used concurrently with either valproic acid, fluconazole or methadone, patients should be monitored closely for potential toxicity of zidovudine.

Concomitant treatment, especially acute therapy, with potentially nephrotoxic or myelosuppressive drugs (eg. systemic pentamidine, dapsone, pyrimethamine, co-trimoxazole, amphotericin, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine and doxorubicin) may also increase the risk of adverse reactions to zidovudine. If concomitant therapy with any of these drugs is necessary then extra care should be taken in monitoring renal function and haematological parameters and, if required, the dosage of one or more agents should be reduced.

Since some patients receiving zidovudine may continue to experience opportunistic infections, concomitant use of prophylactic antimicrobial therapy may have to be considered. Such prophylaxis has included co-trimoxazole, aerosolised pentamidine, pyrimethamine and aciclovir. Limited data from clinical trials do not indicate a significantly increased risk of adverse reactions to zidovudine with these drugs at doses used in prophylaxis. Clarithromycin tablets reduce the absorption of zidovudine.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

The use of zidovudine oral solution in pregnant women over 14 weeks of gestation, with subsequent treatment of their newborn infants, has been shown to significantly reduce the rate of maternal-foetal transmission of HIV based on viral cultures in infants.

The results from the pivotal U.S. placebo-controlled study indicated that zidovudine reduced maternal-foetal transmission by approximately 70%. In this study, pregnant women had CD4 cell counts of 200 to 1818/mm³ (median in treated group 560/ mm³) and began treatment therapy between weeks 14 and 34 of gestation and had no clinical indications for zidovudine therapy; their newborn infants received zidovudine until 6-weeks old.

A decision to reduce the risk of maternal transmission of HIV should be based on the balance of potential benefits and potential risk. Pregnant women considering the use of zidovudine oral solution during pregnancy for prevention of HIV transmission to their infants should be advised that transmission may still occur in some cases despite therapy.

The efficacy of zidovudine to reduce the maternal-foetal transmission in women with previously prolonged treatment with zidovudine or other antiretroviral agents or women infected with HIV strains with reduced sensitivity to zidovudine is unknown. It is unknown whether there are any long-term consequences of *in utero* and infant exposure to zidovudine.

Based on the animal carcinogenicity / mutagenicity findings a carcinogenic risk to humans cannot be excluded (See 5.3 Preclinical safety data). The relevance of these findings to both infected and uninfected infants exposed to zidovudine is unknown. However, pregnant women considering using zidovudine oral solution during pregnancy should be made aware of these findings.

Given the limited data on the general use of zidovudine oral solution in pregnancy, zidovudine oral solution should only be used prior to the 14th week of gestation when the potential benefit to the mother and foetus outweigh the risks. Studies in pregnant rats and rabbits given zidovudine orally at dosage levels up to 450 and 500 mg/kg/day respectively during the major period of organogenesis have revealed no evidence of teratogenicity. There was, however, a statistically significant increase in foetal resorptions in rats given 150 to 450 mg/kg/day and in rabbits given 500 mg/kg/day.

A separate study, reported subsequently, found that rats given a dosage of 3000 mg/kg/day, which is very near the oral median lethal dose (3683 mg/kg), caused marked maternal toxicity and an increase in the incidence of foetal malformations. No evidence of teratogenicity was observed in this study at the lower dosages tested (600 mg/kg/day or less).

Fertility:

Zidovudine did not impair male or female fertility in rats given oral doses of up to 450 mg/kg/day. There are no data on the effect of zidovudine oral solution on human female fertility. In men, zidovudine oral solution have not been shown to affect sperm count, morphology or motility.

Lactation:

Health experts recommend that women infected with HIV do not breast feed their infants in order to avoid the transmission of HIV. After administration of a single dose of 200 mg zidovudine to HIV-infected women, the mean concentration of zidovudine was similar in human milk and serum. Therefore, since the drug and the virus pass into breast milk it is recommended that mothers taking zidovudine oral solution do not breast feed their infants.

4.7 Effects on ability to drive and use machines:

There have been no studies to investigate the effect of zidovudine oral solution on driving performance or the ability to operate machinery. Furthermore, a detrimental effect on such activities cannot be predicted from the pharmacology of the drug. Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse event profile of zidovudine oral solution should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects:

The adverse event profile appears similar for adults and children. The most serious adverse reactions include anaemia (which may require transfusions), neutropenia and leucopenia. These occurred more frequently at higher dosages (1200-1500 mg/day) and in patients with advanced HIV disease (especially when there is poor bone marrow reserve prior to treatment), and particularly in patients with CD4 cell counts less than 100/mm³. Dosage reduction or cessation of therapy may become necessary (see 4.4 Special warnings and precautions for use).

The incidence of neutropenia was also increased in those patients whose neutrophil counts, haemoglobin levels and serum vitamin B12 levels were low at the start of zidovudine oral solution therapy.

Cases of lactic acidosis, sometimes fatal, usually associated with severe hepatomegaly and hepatic steatosis, have been reported with the use of nucleoside analogues (See 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients including the loss of peripheral and facial subcutaneous fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump).

Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia (see section 4.4 Special warnings and special precautions for use).

The following events have been reported in patients treated with zidovudine oral solution. They may also occur as part of the underlying disease process or in association with other drugs used in the management of HIV disease. The relationship between these events and use of zidovudine oral solution is therefore difficult to evaluate, particularly in the medically complicated situations which characterise advanced HIV disease. A reduction in dose or suspension of zidovudine oral solution therapy may be warranted in the management of these conditions.

The adverse events considered at least possibly related to the treatment are listed below by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as Very common (greater than 10%), Common (1 - 10%), Uncommon (0.1-1%), Rare (0.01-0.1%) and Very rare (less than 0.01%).

Blood and lymphatic system disorders

Common: Anaemia, neutropenia and leucopenia.

Uncommon: Thrombocytopenia and pancytopenia with marrow hypoplasia

Rare: Pure red cell aplasia

Very rare: Aplastic anaemia

Metabolism and nutrition disorders

Rare: Anorexia and lactic acidosis in the absence of hypoxaemia

Psychiatric disorders

Rare: Anxiety and depression

Nervous system disorders

Very common: Headache

Common: Dizziness

Rare: Insomnia, paraesthesia, somnolence, loss of mental acuity, convulsions

Cardiac disorders

Rare: Cardiomyopathy

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: Dyspnoea

Rare: Cough

Gastrointestinal disorders

Very common: Nausea

Common: Vomiting, abdominal pain, and diarrhoea

Uncommon: Flatulence

Rare: Oral mucosa pigmentation, taste disturbance and dyspepsia. Pancreatitis.

Hepatobiliary disorders

Common: Raised blood levels of liver enzymes and bilirubin

Rare: Liver disorders such as severe hepatomegaly with steatosis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: Rash and pruritus

Rare: Nail and skin pigmentation, urticaria and sweating

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Myalgia

Uncommon: Myopathy

Renal and urinary disorders

Rare: Urinary frequency

Reproductive system and breast disorders

Rare: Gynaecomastia

General disorders and administration site disorders :

Common: Malaise

Uncommon: Fever, generalised pain and asthenia

Rare: Chills, chest pain and influenza-like syndrome

The available data from both placebo-controlled and open-label studies indicate that the incidence of nausea and other frequently reported clinical adverse events consistently decreases over time during the first few weeks of therapy with zidovudine.

Adverse reactions with zidovudine oral solution for the prevention of maternal-foetal transmission:

In a placebo-controlled trial, overall clinical adverse events and laboratory test abnormalities were similar for women in the zidovudine and placebo groups. However, there was a trend for mild and moderate anaemia to be seen more commonly prior to delivery in the zidovudine treated women.

In the same trial, haemoglobin concentrations in infants exposed to zidovudine oral solution for this indication were marginally lower than in infants in the placebo group, but transfusion was not required. Anaemia resolved within 6 weeks after completion of zidovudine oral solution therapy. Other clinical adverse events and laboratory test abnormalities were similar in the zidovudine oral solution and placebo groups. It is unknown whether there are any long-term consequences of in utero and infant exposure to zidovudine oral solution.

4.9 Overdose

Symptoms and signs:

No specific symptoms or signs have been identified following acute overdose with zidovudine apart from those listed as undesirable effects such as fatigue, headache, vomiting, and occasional reports of haematological disturbances. Following a report where a patient took an unspecified quantity of zidovudine with serum levels consistent with an overdose of greater than 17 grams there were no short term clinical, biochemical or haematological sequelae identified.

Treatment:

Patients should be observed closely for evidence of toxicity (See 4.8 Undesirable effects) and given the necessary supportive therapy.

Haemodialysis and peritoneal dialysis appear to have a limited effect on elimination of zidovudine but enhance the elimination of the glucuronide metabolite.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group – nucleoside analogue – ATC Code J05A F01

Mode of action:

Zidovudine is an antiviral agent which is highly active *in vitro* against retroviruses including the Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Zidovudine is phosphorylated in both infected and uninfected cells to the monophosphate (MP) derivative by cellular thymidine kinase. Subsequent phosphorylation of zidovudine -MP to the diphosphate (DP), and then the triphosphate (TP) derivative is catalysed by cellular thymidylate kinase and non-specific kinases respectively. Zidovudine -TP acts as an inhibitor of and substrate for the viral reverse transcriptase. The formation of further proviral DNA is blocked by incorporation of zidovudine -MP into the chain and subsequent chain termination. Competition by zidovudine -TP for HIV reverse transcriptase is approximately 100-fold greater than for cellular DNA polymerase alpha.

Clinical virology:

The relationships between *in vitro* susceptibility of HIV to zidovudine and clinical response to therapy remain under investigation. *In vitro* sensitivity testing has not been standardised and results may therefore vary according to methodological factors. Reduced *in vitro* sensitivity to zidovudine has been reported for HIV isolates from patients who have received prolonged courses of zidovudine therapy. The available information indicates that for early HIV disease, the frequency and degree of reduction of *in vitro* sensitivity is notably less than for advanced disease.

The reduction of sensitivity with the emergence of zidovudine resistant strains limits the usefulness of zidovudine monotherapy clinically. In clinical studies, clinical end-point data indicate that zidovudine, particularly in combination with lamivudine, and also with didanosine or zalcitabine results in a significant reduction in the risk of disease progression and mortality. The use of a protease inhibitor in a combination of zidovudine and lamivudine, has been shown to confer additional benefit in delaying disease progression, and improving survival compared to the double combination on its own.

The anti-viral effectiveness *in vitro* of combinations of anti-retroviral agents are being investigated. Clinical and *in vitro* studies of zidovudine in combination with lamivudine indicate that zidovudine -resistant virus isolates can become zidovudine sensitive when they simultaneously acquire resistance to lamivudine. Furthermore there is clinical evidence that zidovudine plus lamivudine delays the emergence of zidovudine resistance in anti-retroviral naive patients.

In some *in vitro* studies zidovudine has been shown to act additively or synergistically with a number of anti-HIV agents, such as lamivudine, didanosine, and interferon-alpha, inhibiting the replication of HIV in cell culture. However, *in vitro* studies with triple combinations of nucleoside analogues or two nucleoside analogues and a protease inhibitor have been shown to be more effective in inhibiting HIV-1 induced cytopathic effects than one or two drug combinations.

Resistance to thymidine analogues (of which zidovudine is one) is well characterised and is conferred by the stepwise accumulation of up to six specific mutations in the HIV reverse transcriptase at codons 41, 67, 70, 210, 215 and 219. Viruses acquire phenotypic resistance to thymidine analogues through the combination of mutations at codons 41 and 215 or by the accumulation of at least four of the six mutations.

These thymidine analogue mutations alone do not cause high-level cross-resistance to any of the other nucleosides, allowing for the subsequent use of any of the other approved reverse transcriptase inhibitors.

Two patterns of multi-drug resistance mutations, the first characterised by mutations in the HIV reverse transcriptase at codons 62, 75, 77, 116 and 151 and the second involving a T69S mutation plus a 6-base pair insert at the same position, result in phenotypic resistance to AZT as well as to the other approved nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Either of these two patterns of multinucleoside resistance mutations severely limits future therapeutic options.

In the US ACTG076 trial, zidovudine was shown to be effective in reducing the rate of maternal-foetal transmission of HIV-1 (23% infection rate for placebo versus 8% for zidovudine) when administered (100 mg five times daily) to HIV-positive pregnant women (from week 14-34 of pregnancy) and their newborn infants (2 mg/kg every 6 hours) until 6 weeks of age. In the shorter duration 1998 Thailand CDC study, use of oral zidovudine therapy only (300 mg twice daily), from week 36 of pregnancy until delivery, also reduced the rate of maternal-foetal transmission of HIV (19% infection rate for placebo versus 9% for zidovudine). These data, and data from a published study comparing zidovudine regimens to prevent maternal-foetal HIV transmission have shown that short maternal treatments (from week 36 of pregnancy) are less efficacious than longer maternal treatments (from week 14-34 of pregnancy) in the reduction of perinatal HIV transmission.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics in adults:

Zidovudine is well absorbed from the gut and, at all dose levels studied, the bioavailability was 60-70%. From a bioequivalence study, steady-state mean (CV%) $C_{[ss]}max$, $C_{[ss]}min$, and $AUC_{[ss]}$ values in 16 patients receiving zidovudine 300 mg twice daily were 8.57 (54%) microM (2.29 µg/ml), 0.08 (96%) microM (0.02 µg/ml), and 8.39 (40%) h* microM (2.24 h*µg/ml), respectively.

Renal clearance of zidovudine greatly exceeds creatinine clearance, indicating that significant tubular secretion takes place.

Zidovudine is primarily eliminated by hepatic conjugation to an inactive glucuronidated metabolite. The 5'-glucuronide of zidovudine is the major metabolite in both plasma and urine, accounting for approximately 50-80% of the administered dose eliminated by renal excretion. 3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT) has been identified as a metabolite of zidovudine following intravenous dosing.

There are limited data on the pharmacokinetics of zidovudine in patients with renal or hepatic impairment (see 4.2 Posology and method of administration). No specific data are available on the pharmacokinetics of zidovudine in the elderly.

Pharmacokinetics in children:

In children over the age of 5-6 months, the pharmacokinetic profile of zidovudine is similar to that in adults. Zidovudine is well absorbed from the gut and, at all dose levels studied, its bioavailability was 60-74% with a mean of 65%. $C_{ss}max$ levels were 4.45µM (1.19µg/ml) following a dose of 120 mg zidovudine/m² body surface area and 7.7µM (2.06µg/ml) at 180 mg/m² body surface area. Dosages of 180 mg/m² four times daily in children produced similar systemic exposure (24 hour AUC 40.0 hr µM or 10.7 hr µg/ml) as doses of 200 mg six times daily in adults (40.7 hr µM or 10.9 hr µg/ml). The major metabolite is 5'-glucuronide.

Renal clearance of zidovudine greatly exceeds creatinine clearance indicating that significant tubular secretion takes place.

The data available on the pharmacokinetics in neonates and young infants indicate that glucuronidation of zidovudine is reduced with a consequent increase in bioavailability, reduction in clearance and longer half-life in infants less than 14 days old but thereafter the pharmacokinetics appear similar to those reported in adults.

Pharmacokinetics in pregnancy:

The pharmacokinetics of zidovudine has been investigated in a study of eight women during the third trimester of pregnancy. As pregnancy progressed, there was no evidence of drug accumulation. The pharmacokinetics of zidovudine was similar to that of non-pregnant adults. Consistent with passive transmission of the drug across the placenta, zidovudine concentrations in infant plasma at birth were essentially equal to those in maternal plasma at delivery.

Distribution:

In adults, the average cerebrospinal fluid/plasma zidovudine concentration ratio 2 to 4 hours after dosing was found to be approximately 0.5. Data indicate that zidovudine crosses the placenta and is found in amniotic fluid and foetal blood. Zidovudine has also been detected in semen and milk.

In children the mean cerebrospinal fluid/plasma zidovudine concentration ratio ranged from 0.52-0.85, as determined during oral therapy 0.5 to 4 hours after dosing. Plasma protein binding is relatively low (34 to 38%) and drug interactions involving binding site displacement are not anticipated.

5.3 Preclinical safety data

Mutagenicity:

No evidence of mutagenicity was observed in the Ames test. However, zidovudine was weakly mutagenic in a mouse lymphoma cell assay and was positive in an *in vitro* cell transformation assay. Clastogenic effects were observed in an *in vitro* study in human lymphocytes and in *in vivo* oral repeat dose micronucleus studies in rats and mice. An *in vivo* cytogenetic study in rats did not show chromosomal damage. A study of the peripheral blood lymphocytes of eleven AIDS patients showed a higher chromosome breakage frequency in those who had received zidovudine than in those who had not. A pilot study has demonstrated that zidovudine is incorporated into leukocyte nuclear DNA of adults, including pregnant women, taking zidovudine as treatment for HIV-I infection, or for the prevention of mother to child viral transmission. Zidovudine was also incorporated into DNA from cord blood leukocytes of infants from zidovudine -treated mothers. The clinical significance of these findings are unknown.

Carcinogenicity:

In oral carcinogenicity studies with zidovudine in mice and rats, late appearing vaginal epithelial tumours were observed. A subsequent intravaginal carcinogenicity study confirmed the hypothesis that the vaginal tumours were the result of long term local exposure of the rodent vaginal epithelium to high concentrations of unmetabolised zidovudine in urine. There were no other drug-related tumours observed in either sex of either species.

In addition, two transplacental carcinogenicity studies have been conducted in mice. One study, by the US National Cancer Institute, administered zidovudine at maximum tolerated doses to pregnant mice from day 12 to 18 of gestation. One year post-natally, there was an increase in the incidence of tumours in the lung, liver and female reproductive tract of offspring exposed to the highest dose level (420 mg/kg term body weight).

In a second study, mice were administered zidovudine at doses up to 40 mg/kg for 24 months, with exposure beginning prenatally on gestation day 10. Treatment related findings were limited to late-occurring vaginal epithelial tumours, which were seen with a similar incidence and time of onset as in the standard oral carcinogenicity study. The second study thus provided no evidence that zidovudine acts as a transplacental carcinogen.

It is concluded that the transplacental carcinogenicity data from the first study represents a hypothetical risk, whereas the reduction in risk of maternal transfection of HIV to the uninfected child by the use of zidovudine in pregnancy has been well proven.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose, glycerin, citric acid, sodium benzoate, strawberry flavour and purified water

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf-life

24 months

After first opening the container: 30 days

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C. Keep the bottle tightly closed. Store the bottle in the original outer carton.

6.5 Nature and contents of container

White opaque high density polyethylene bottle, containing 240 ml of oral solution, with a plastic cap and polyethylene wad. An oral dosing syringe along with adapter is included in the pack.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements

7 MARKETING AUTHORIZATION HOLDER:**AUROBINDO**

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, India.

8 DATE OF REVISION OF THE TEXT: 21.03.2016**NDC 65862-048-24**

Botswana Reg. No. :	BOT 0700905
NAFDAC Reg. No. :	04-8376
Tanzania Reg. No. :	TAN 06, 248 J05A AUR
Zambia Reg. No. :	127/033
Rwanda Reg.No:	FDA-HMP-MA-0217

POM

Package Leaflet: Information for the patient
“Zidovudine Oral Solution USP 50 mg/5 mL”

Rx Only

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet since you may need to read it again
- If you have further questions, please ask your doctor
- This medicine has been prescribed for you personally and you should not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.

In this leaflet:

1. What is Zidovudine oral solution and what is it used for ?
2. Questions you should ask yourself before taking zidovudine oral solution
3. How to take zidovudine oral solution ?
4. Possible side effects of zidovudine oral solution
5. Storing zidovudine oral solution
6. Further information

Zidovudine Oral Solution USP 50 mg/5 mL

Zidovudine oral solution is a colorless to pale yellow, strawberry-flavoured, liquid containing 50 mg of the active ingredient zidovudine per 5 ml. Zidovudine oral solution also contains some inactive ingredients. These are sucrose, glycerin, citric acid, sodium benzoate, strawberry flavor and purified water.

Zidovudine oral solution comes in bottles of 240ml.

The Marketing Authorisation Holder for Zidovudine oral solution is:

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, India.

Zidovudine oral solution is manufactured by:

M/s Aurobindo Pharma Limited,
Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, India.
ZIP Code – 500 090

1. What is zidovudine oral solution and what is it used for ?

Zidovudine oral solution belongs to a group of medicines called antiretroviral. It is used to delay the progression of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in both adults and children with HIV infection and those who have gone on to develop the symptoms of AIDS. In order to understand how zidovudine oral solution works, it will help you to know how HIV multiplies within the body.

HIV reproduces itself by entering CD4 cells (important cells in your immune system) and turns them into ‘mini factories’ producing more viruses which, in turn, infect more cells. The CD4 cell dies when the new HIV viruses are released. If this process goes untreated, eventually there are too few CD4 cells left to fight off diseases and infections - a condition which usually leads to AIDS. Zidovudine oral solution does not kill HIV, but works by entering the CD4 cells infected with it, helping to stop the production of new viruses and their despatch to other cells. Zidovudine oral solution therefore helps to preserve your ability to resist disease by helping to prevent further worsening of the immune system.

Zidovudine oral solution is used to treat HIV in adults and children. It is normally used together with other similar medications, except in the case of HIV-positive pregnant women. However, in the case of HIV-positive pregnant women, zidovudine oral solution may be given on its own (after the fourteenth week of pregnancy). Zidovudine oral solution is given in pregnancy to help prevent transmission of the virus from mother to child. Zidovudine oral solution may also be given to the newborn child for 6 weeks after birth.

2. Questions you should ask yourself before taking zidovudine oral solution

- Do you or your child have any blood disorder, such as anaemia (low red blood cell count)?
- Do you or your child have liver or kidney problems?
- Have you or your child previously had an allergic reaction to zidovudine oral solution, zidovudine, or any of the other ingredients?
- Are you pregnant, planning to become pregnant or breast-feeding?
- Are you or your child taking any other medication?
- Does your newborn baby have jaundice?
- Do you or your child have an inherited reaction to fruit sugar (fructose), poor absorption of glucose/galactose (malabsorption syndrome) or an inherited intolerance of sucrose and isomaltose – because this medicine contains 2.16 g sucrose per each 5 ml dose.

If the answer is “YES” to any of these questions, and if you have not already discussed them with your doctor, go back to him BEFORE starting treatment.

Please speak with your doctor if you have a history of liver disease. Patients with chronic hepatitis B or C and treated with antiretroviral agents are at increased

risk of severe and potentially fatal liver adverse events and may require blood tests for monitoring of liver function.

Zidovudine oral solution also contains the following ingredients:

- The preservative sodium benzoate, which can cause mild irritation of the skin, eyes and lining of the mouth, throat and gut. It can also increase the risk of jaundice in newborn babies.
- Glycerin, which can be harmful in high doses. It can cause stomach upset and diarrhoea.

Pregnancy

If you become pregnant, or are planning to become pregnant, you must contact your doctor to discuss the potential adverse effects and the benefits and risks of your antiretroviral therapy to you and your child. Zidovudine oral solution can be taken by HIV-positive pregnant women (after the first three months of pregnancy) to reduce the risk of transmitting HIV to their unborn child. Zidovudine oral solution is given to the woman up to and during labour and is stopped after delivery. It is also given to the newborn baby for the first six weeks of life. If you have taken zidovudine oral solution during your pregnancy, your doctor may request regular visits to monitor the development of your child. Such visits may include blood tests and other diagnostic tests. In children whose mother took nucleoside and nucleotide analogues during pregnancy, the benefit from the reduced chance of being infected with HIV is greater than the risk of suffering from side effects.

It is important to carefully weigh the benefit of reducing the risk of HIV infection against the unknown possibility of the infant experiencing side effects in later life. If you are taking zidovudine oral solution to reduce the risk of having an infected baby, please discuss any concerns that you may have with your doctor.

Breast feeding

Inform your doctor if you are breast feeding. Zidovudine oral solution is excreted in human milk. Because of both the potential for HIV transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving Zidovudine oral solution.

Driving and using machines

Zidovudine oral solution may affect your ability to drive and operate machinery. Contact your doctor if you have any concerns.

Can I take other medication while I am taking zidovudine oral solution

As part of your treatment, your doctor may offer you other medication. These will be alright to take along with zidovudine oral solution as long as your doctor knows about your condition and any medicines you are taking.

Zidovudine oral solution may interact with certain medicines, these may make side effects worse. It is important that you tell your doctor if you are taking any of the following medicines (ask your doctor if you are not sure) :

- Phenytoin, sodium valproate
- Stavudine, ribavirin, ganciclovir, interferon
- Pyrimethamine, dapsone, fluconazole, flucytosine
- Pentamidine, atovaquone, rifampicin, amphotericin, clarithromycin, co-trimoxazole
- Probenecid, methadone
- Vincristine, vinblastine, doxorubicin

In patients who take vitamin supplements, herbal remedies or homeopathic medicines only a few side effects have been seen, so if you feel benefit from these, continue taking them but keep your doctor informed.

3. How to take zidovudine oral solution?

It is important to take your medicine in the way your doctor has told you to. If you forget to take a dose, don't worry. Simply take it as soon as you remember and then continue as before. If you think you may have difficulty in remembering to take your medicine at the times specified, it's a good idea to use a pocket timer or wristwatch alarm to remind you. If you take a larger dose than prescribed this is not likely to cause you any harm, but you should let your doctor know as soon as possible if this happens.

If someone else takes your medicine by mistake, tell your doctor at once.

Because your medicine controls and does not cure your condition, you will normally need to take it continuously. You should not stop treatment unless your doctor tells you to.

Remember that treatment with zidovudine oral solution does not reduce the risk of passing HIV on to others by sexual contact or blood transfer. You will still remain infectious while taking zidovudine oral solution.

Your pack will contain an oral dosing syringe with adaptor to take accurate dose of Zidovudine oral solution.

To use the oral dosing syringe supplied with the pack to measure your dose follow the procedure as below.

1. Remove the bottle cap.
2. Push the adaptor into the mouth of the bottle, while holding the bottle firmly.

3. Insert the syringe firmly into the adapter.
4. Turn the bottle upside down.
5. Pull out syringe plunger until the correct volume is withdrawn.
6. Turn the bottle the correct way up and remove the syringe from the adapter.
7. Replace and tighten the bottle cap.
8. Administer the dose into the mouth by placing the tip of the syringe against the inside of the cheek. Slowly depress the plunger, allowing time to swallow. Forceful squirting to the back of the throat may cause choking. After use the syringe must not be left in the bottle and should be washed thoroughly in clean water.

The dose prescribed will vary from patient to patient and will depend on a number of factors, including the stage of infection. Your doctor will decide the most appropriate dosage for you.

If you take more zidovudine oral solution than you should:

If you take a larger dose than prescribed this is not likely to cause you any harm, but you should let your doctor know as soon as possible if this happens.

If you forget to take zidovudine oral solution:

If you forget to take a dose, don't worry. Simply take it as soon as you remember and then continue as before. If you think you may have difficulty in remembering to take your oral solution at the times specified, it's a good idea to use a pocket timer or wrist-watch alarm to remind you.

4. Possible side effects of zidovudine oral solution

Zidovudine oral solution is normally well tolerated. In patients with early HIV infection side effects are less common than in patients with AIDS. However, because of the way zidovudine oral solution works, it may sometimes cause side effects. If you notice any of these side effects, tell your doctor.

- Most commonly, production of red blood cells is reduced, resulting in anaemia. If this happens, the symptoms are tiredness and shortness of breath.

In this case, the doctor is likely to either reduce your dose or temporarily interrupt your treatment, usually for between two and four weeks, in order to allow your blood time to recover. Less commonly, the production of a certain type of white blood cell may be reduced which can make you more prone to infections. Your doctor may want you to have a blood test from time to time to check the blood cell count. These effects are generally reversible and it is important to note that, with the lower treatment doses currently being prescribed, anaemia is now less common than when zidovudine oral solution was first introduced.

- Nausea, vomiting, changes in skin colour inside the mouth, stomach pain, heartburn, loss of appetite, diarrhoea and trapped air in the stomach. In the vast majority of cases, all these effects disappear on their own after a few weeks, a fact worth bearing in mind if you experience them. Check with your doctor if they do not go away or if they become distressing.
- Headache, dizziness, pins and needles, inability to concentrate, seizures, depression, feeling anxious and not being able to sleep.
- Breathlessness and cough.
- Nail and skin colour changes, rash (red, raised or itchy) and sweating.
- Liver disorders eg enlarged liver, fatty liver and jaundice.
- Inflammation of the pancreas which makes digestive juices and insulin.
- Muscular aches may develop.
- "Flu-like" feeling, fever, tiredness, chills, chest pain, enlarged breasts in male patients, taste changes, general aches and pains and passing urine more frequently.
- Cardiomyopathy (disease of the heart muscle). Symptoms of this may include shortness of breath, swelling of your ankles or fluid in your lungs.
- A rare but serious condition called lactic acidosis, together with an enlarged liver, can develop in some people taking zidovudine oral solution. This is where a build-up of lactic acid in the body can lead to a coma and can sometimes be life threatening. As the condition develops, you may experience stomach pain, nausea (feelings of sickness), vomiting, breathing problems or numbness. In severe cases, inflammation of the pancreas, liver or kidney failure or an increase in lactate in the body may develop. If you have liver disease or if you are an obese (very overweight) woman, you are at more risk of getting this condition which generally comes on after a few months treatment.
- Redistribution, accumulation or loss of body fat may occur in patients receiving combination antiretroviral therapy. Combination antiretroviral therapy may cause changes in body shape due to changes in fat redistribution. These may include loss of fat from legs, arms and face, increased fat in the abdomen (belly) and other internal organs, breast enlargement and fatty lumps on the back of the neck ('buffalo hump'). The cause and long-term effects of these conditions are not known at this time. Combination antiretroviral therapy may also cause raised lactic acid sugar in the blood, hyperlipaemia (increased fats in the blood) and resistance to insulin. Contact your doctor if you notice changes in body fat.

Tell your doctor or pharmacist if you notice any other side effects from your medicine which are not mentioned here.

5. Storing zidovudine oral solution

Keep your medicine in a safe place. Store below 30°C. Store the bottle in the original outer carton. Keep it out of the reach and sight of children.

Do not take any medicine after the expiry date on the pack.

REMEMBER: THIS MEDICINE IS FOR YOUR USE ONLY. Never give it to others as it may harm them even if their symptoms are the same as yours.

6. Further information

If you notice any side effect (s) with the use of this drug, please report it immediately via internet to the following e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com

If you have questions or concerns, or want more information about zidovudine oral solution, consult your doctor. This medicine was prescribed for your particular condition. Do not use zidovudine oral solution for another condition.



Rx Only

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zidovudine en solution buvable USP 50 mg/5 mL

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose de solution buvable de 5 ml contient 50 mg de zidovudine USP

Excipients: Saccharose, glycérine, acide citrique, benzoate de sodium, arôme fraise et eau purifiée

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop au goût fraise incolore à jaune pâle. Zidovudine en solution buvable se présente sous forme de flacon de 240 ml.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zidovudine en solution buvable est prescrite dans le cadre d'une multithérapie antirétrovirale chez les adultes et les enfants infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

La chimioprophylaxie par zidovudine en solution buvable est indiquée chez la femme enceinte séropositive (après 14 semaines de grossesse) pour prévenir la transmission materno-foetale du VIH et dans le cadre d'une prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes:

La posologie habituellement recommandée de zidovudine en solution buvable en association avec d'autres agents antirétroviraux est de 500 à 600 mg par jour, pris en deux ou trois doses.

Enfants:

3 mois à 12 ans:

La posologie recommandée de zidovudine en solution buvable est de 360 à 480 mg/m² par jour, pris en 3 ou 4 doses distinctes associées à d'autres agents antirétroviraux. La posologie maximale ne devrait pas excéder 200 mg toutes les 6 heures.

moins de 3 mois:

Les données disponibles sont insuffisantes pour qu'une posologie spécifique puisse être recommandée (Cf. ci-dessous, transmission materno-foetale et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Posologie dans le cadre de la prévention de la transmission materno-foetale:

Bien que la posologie optimale n'ait pas encore été déterminée, la posologie suivante s'est montrée efficace. Il convient d'administrer oralement 500 mg par jour (100 mg cinq fois par jour) de zidovudine aux femmes enceintes à partir de la 14^e semaine de grossesse et jusqu'au début du travail. Pendant le travail et l'accouchement, la zidovudine doit être administrée par voie intraveineuse à raison de 2 mg par kg de poids corporel pendant une heure, puis par perfusion de 1 mg/kg/heure et ce, jusqu'à ce que le cordon ombilical soit clampé.

Il convient d'administrer oralement aux nouveaux-nés 2 mg de zidovudine par kg de poids corporel toutes les 6 heures en commençant dans les 12 heures qui suivent la naissance et jusqu'à 6 semaines (par exemple, un nouveau-né de 3 kg requiert l'administration de 0,6 ml de solution buvable toutes les 6 heures).

En raison des faibles quantités de solution buvable requises, les doses destinées aux nouveaux-nés devront être calculées avec soin.

Les nourrissons qui ne sont pas en mesure de recevoir la zidovudine oralement devront être perfusés à raison de 1,5 mg par kg de poids corporel, pendant 30 minutes toutes les 6 heures. En cas de césarienne prévue, la perfusion devra commencer 4 heures avant l'opération. En cas de faux travail, la perfusion de zidovudine doit être stoppée et l'administration orale doit être reprise.

Ajustement de la posologie chez les patients souffrant de réactions hématologiques:

La réduction de la posologie ou l'interruption de l'administration de zidovudine en solution buvable peut être nécessaire chez les patients dont le niveau d'hémoglobine tombe entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) et 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou dont le niveau de neutrophiles tombe entre 0,75 x 10⁹/l et 1,0 x 10⁹/l (Cf. 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Posologie chez les personnes âgées:

Les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de plus de 65 ans et aucune information spécifique n'est disponible. Toutefois, compte tenu de l'attention particulière qu'il est conseillé de porter aux patients de cette classe d'âge en raison des changements liés à l'âge, tels que la diminution de la fonction rénale et les altérations des paramètres hématologiques, il est conseillé de surveiller attentivement ces patients avant et pendant l'administration de zidovudine en solution buvable.

Posologie en cas d'insuffisance rénale:

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère, la clairance de la zidovudine après l'administration orale de zidovudine était environ 50% inférieur au coefficient observé chez les sujets sains ne souffrant d'aucune insuffisance rénale. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de diminuer la posologie à 300-400 mg par jour chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère dont la clairance de la créatinine est de ≤ 10 ml/min. Les paramètres hématologiques et la réponse clinique peuvent également avoir une incidence sur le besoin d'affiner cette posologie. Les hémodialyses et les dialyses péritonéales n'ont pas d'incidence notable sur l'élimination de la zidovudine, alors que le taux d'élimination des métabolites glucuroconjugés est accru.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique:

Les données disponibles pour les patients souffrant de cirrhose suggèrent que la zidovudine peut s'accumuler chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique en raison de la diminution de la glucuroconjugaison. Il peut dès lors s'avérer nécessaire de réduire la posologie, mais, compte tenu de la rareté des données disponibles, aucune recommandation précise ne peut être émise à l'heure actuelle. S'il est impossible de contrôler les concentrations plasmatiques de la zidovudine, les médecins devront veiller à dépister tout signe d'intolérance, tel que le développement de réactions hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie) et réduire la posologie et/ou accroître de manière appropriée les intervalles entre chaque prise.

4.3 Contre-indications:

Zidovudine en solution buvable est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la zidovudine ou à l'un des composants de ses formulations.

Zidovudine en solution buvable ne doit pas être administrée aux patients dont le niveau de neutrophiles est anormalement bas (inférieur à 0,75 x 10⁹/litre) ou dont le niveau d'hémoglobine est anormalement bas (inférieur à 0,75 g/decilitre ou 4,65 mmol/litre).

Zidovudine en solution buvable est contre-indiquée chez les nouveaux-nés souffrant d'hyperbilirubinémie nécessitant un traitement autre qu'une photothérapie ou dont le niveau de transaminase est plus de cinq fois supérieur à la valeur limite supérieure normale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Zidovudine en solution buvable ne guérit pas de l'infection par le VIH et les patients demeurent sensibles aux maladies liées à l'immunosuppression, y compris

aux infections opportunistes et aux néoplasmes. S'il a été démontré qu'elle réduit les risques d'infections opportunistes, les informations disponibles sur le développement des néoplasmes, y compris des lymphomes, sont limitées. Les informations disponibles pour les patients traités à un stade avancé de l'infection par le VIH indiquent que le risque de développement de lymphomes correspond au développement observé chez les patients non traités. Chez les patients traités à un stade précoce de l'infection par le VIH sur le long terme, le risque de développement de lymphomes demeure, à l'heure actuelle, inconnu.

Zidovudine en solution buvable doit être administrée sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de patients infectés par le VIH ou atteints du SIDA. Une procédure de traitement appropriée nécessite l'accès à des installations adéquates, par exemple dans le cadre de la réalisation d'examen de surveillance hématologique, comprenant la mesure de la charge virale et des lymphocytes CD4 ainsi que la réalisation de transfusions sanguines en cas de nécessité.

L'utilisation concomitante de rifampicine, de ribavirine ou de stavudine avec la zidovudine doit être évitée (Cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Réactions hématologiques: Les patients recevant zidovudine en solution buvable sont susceptibles de développer une anémie (généralement observée après six semaines d'administration de zidovudine en solution buvable, mais également à un stade plus précoce), une neutropénie (généralement observée après quatre semaines d'administration, mais également à un stade plus précoce) et une leucopénie (généralement consécutive à la neutropénie). Ces affections ont été plus fréquemment observées chez des patients recevant des posologies plus élevées (1200 à 1500 mg par jour) ainsi que chez des patients présentant des problèmes d'appauvrissement de la moelle osseuse et, plus particulièrement, les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH.

Les paramètres hématologiques doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. Chez les patients atteints d'une infection VIH symptomatique avancée, il est généralement recommandé de pratiquer des tests sanguins au moins toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois du traitement, puis au moins une fois par mois. Chez les patients récemment infectés par le VIH (chez lesquels la moelle osseuse est généralement riche) les réactions hématologiques sont peu fréquentes. Suivant l'état de santé général du patient, les tests sanguins pourront être pratiqués moins fréquemment, par exemple tous les 1 à 3 mois.

Si le taux d'hémoglobine tombe entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) et 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou si le niveau de neutrophils tombe entre 0,75 x 10⁹/l et 1,0 x 10⁹/l, la posologie quotidienne peut être réduite jusqu'à ce que la moelle se soit visiblement reconstituée; autrement, cette reconstitution peut être améliorée par une brève interruption (2 à 4 semaines) du traitement par zidovudine en solution buvable. La reconstitution de la moelle est généralement observée dans les 2 semaines suivantes, délai après lequel le traitement par zidovudine en solution buvable peut être repris à doses réduites. Chez les patients atteints d'une anémie importante, les ajustements de la posologie n'éliminent pas nécessairement la nécessité de pratiquer des transfusions (Cf. 4.3 Contre-indications).

Acidose lactique: l'acidose lactique, généralement associée à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été observée dans le cadre de l'administration d'analogues de nucléosides. Les premiers symptômes (hyperlactatémie symptomatique) sont de simples gênes digestives (nausées, vomissements et douleurs abdominales), malaises non spécifiques, perte de l'appétit, perte de poids, difficultés respiratoires (respiration rapide et/ou diaphragmatique) ou symptômes neurologiques (faiblesse motrice, notamment).

Le taux de mortalité de l'acidose lactique est élevé et peut être associé à une pancréatite ou à une insuffisance hépatique ou rénale. L'acidose lactique est généralement observée après quelques semaines ou plusieurs mois de traitement.

Le traitement par analogues de nucléosides doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie progressive ou de niveaux d'aminotransférase d'évolution rapide. Il convient d'être particulièrement attentif en cas d'administration d'analogues de nucléosides à tout patient (plus particulièrement s'il s'agit d'une femme victime de stupres) souffrant d'hépatomégalie, d'hépatite ou présentant tout autre facteur de risque de maladies hépatiques et de stéatose hépatique (y compris certains produits médicamenteux et l'alcool). Les patients co-infectés par l'hépatite C et traités par interféron alpha et ribavirine peuvent présenter un risque particulier.

Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant un risque accru.

Toxicité mitochondriale: Il a été démontré, tant *in vitro* qu'*in vivo*, que les analogues de nucléosides et de nucléotides provoquent un certain nombre de dysfonctionnements mitochondriaux. Certains dysfonctionnements mitochondriaux ont été observés chez des enfants séronégatifs exposés *in utero* et/ou *post-partum* aux analogues de nucléosides. Les principaux effets indésirables rapportés sont des troubles hématologiques (anémie, neutropénie), des troubles du métabolisme (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets sont souvent transitoires. Certains troubles neurologiques d'installation tardive ont été observés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). A l'heure actuelle, le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques demeure inconnu. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues de nucléosides ou de nucléotides, même s'il est séronégatif, doit faire l'objet d'un suivi clinique et laboratoire, et tout dysfonctionnement mitochondrial potentiel doit être activement recherché en cas de signes ou de symptômes annonciateurs. Ces observations n'affectent en rien les recommandations actuelles d'application d'une thérapie antirétrovirale chez la femme enceinte afin de prévenir la transmission verticale du VIH.

Lipodystrophie: La multithérapie antirétrovirale a été associée à une redistribution de la masse grasse (lipodystrophie) chez les patients séropositifs. A l'heure actuelle, les conséquences de ce phénomène sur le long terme demeurent inconnues. Les connaissances de son mécanisme demeurent incomplètes. L'hypothèse d'un rapport entre lipomatose viscérale et IP et lipoatrophie et INTI a été formulée. Un risque plus élevé de lipodystrophie a été associé à des facteurs spécifiques tels qu'un âge plus avancé, ainsi qu'à des facteurs liés aux médicaments, tels que la durée du traitement antirétroviral et les troubles métaboliques qui lui sont imputés. Les examens cliniques devront également porter sur l'évaluation des signes physiques de redistribution de la masse grasse. Il convient d'envisager la mesure du lipide sérique et de la glycémie à jeun. Les troubles lipidiques doivent être traités de manière cliniquement appropriée (Cf. 4.8 Effets indésirables).

Maladies hépatiques: L'innocuité et l'efficacité de la zidovudine n'ont pas été établies chez les patients souffrant de troubles hépatiques sous-jacents.

Les patients souffrant d'hépatite B ou C chronique traités par multithérapie antirétrovirale présentent un risque accru de troubles hépatiques sévères et susceptibles de menacer le pronostic vital. En cas de traitement antiviral d'une hépatite B ou C concomitant, veuillez également vous reporter aux informations des produits médicamenteux correspondants.

Les patients souffrant de dysfonctionnements hépatiques antérieurs, y compris d'hépatite chronique active, présentent une augmentation des anomalies de la fonction hépatique en cas de multithérapie antirétrovirale et doivent faire l'objet d'une surveillance conforme aux pratiques standard. En cas d'aggravation des troubles hépatiques de ces patients, l'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Les patients devront être avertis des risques représentés par toute automédication concomitante (Cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Il convient d'avertir les patients que le traitement par zidovudine en solution buvable ne réduit en aucune manière les risques de transmission du VIH par contact sexuel ou contamination sanguine.

Utilisation chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'insuffisances rénales ou hépatiques: Veuillez vous reporter au point 4.2 Posologie et mode d'administration.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions:

Les données disponibles, bien que limitées, suggèrent que la co-administration de zidovudine et de rifampicine réduit l'AUC (aire sous la courbe de concentration plasmatique) de la zidovudine de 48% ± 34%. Cette diminution est susceptible de provoquer la perte partielle ou totale d'efficacité de la zidovudine (Cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

L'association de zidovudine et de ribavirine ou de stavudine est antagoniste *in vitro*. L'utilisation concomitante de ribavirine ou de stavudine avec la zidovudine devrait être évitée (Cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

La probénécide accroît l'AUC de la zidovudine de 106% (fourchette entre 100 et 170%). La toxicité hématologique des patients recevant ces deux médicaments doit faire l'objet d'une surveillance particulière.

Une faible augmentation de la C_{max} (28%) a été observée pour la zidovudine en cas d'administration concomitante de lamivudine. L'exposition globale (AUC) n'a toutefois subi aucune altération significative. La zidovudine n'a aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine. Un faible taux de phénytoïne a été observé dans le sang de certains patients recevant zidovudine en solution buvable, et un fort taux a été observé chez un seul patient. Ces observations

suggèrent que le taux de phénytoïne doit être surveillé attentivement chez les patients recevant les deux médicaments.

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, la co-administration de zidovudine et d'atovaquone a démontré une diminution de la clairance de la zidovudine après dosage oral provoquant une augmentation de $35\% \pm 23\%$ de l'AUC de la zidovudine. Compte tenu du nombre limité des données disponibles, la signification clinique de ces observations demeure inconnue.

Il a été démontré que l'acide valproïque, le fluconazole ou la méthadone, en cas de co-administration avec la zidovudine, contribuent à accroître l'AUC tout en réduisant sa clairance. Compte tenu du nombre limité des données disponibles, la signification clinique de ces observations demeure à déterminer. En cas d'utilisation concomitante de zidovudine et d'acide valproïque, de fluconazole ou de méthadone, les patients devront faire l'objet d'une surveillance particulière.

Un traitement concomitant, plus spécifiquement un traitement aigu, comprenant des médicaments néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (par exemple, pentamidine, dapsonne, pyriméthamine, cotrimoxazole, amphotéricine, flucytosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine et doxorubicine par voie systémique) est également susceptible d'accroître le risque d'effets indésirables de la zidovudine. Si un traitement concomitant par l'un de ces médicaments s'avère nécessaire, une attention particulière devra dès lors être portée à la surveillance de la fonction rénale et des paramètres hématologiques et, si nécessaire, la posologie de l'un ou plusieurs des agents devra être réduite.

Certains patients ayant reçu de la zidovudine peuvent continuer à souffrir d'infections opportunistes. L'utilisation concomitante d'un traitement antimicrobien prophylactique doit, dès lors, être envisagée. Cette prophylaxie repose sur l'administration de cotrimoxazole, de pentamidine en aérosol, de pyriméthamine et d'aciclovir. Les informations limitées issues des essais cliniques n'indiquent pas d'accroissement significatif du risque d'effets indésirables dus à l'utilisation concomitante de zidovudine et de ces médicaments aux posologies couramment administrées dans le cadre d'une prophylaxie. Les comprimés de clarithromycine réduisent l'absorption de la zidovudine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:

Des cultures virales pratiquées sur des cellules de nouveaux-nés ont démontré que l'utilisation de zidovudine en solution buvable chez la femme enceinte après 14 semaines de grossesse, avec traitement consécutif du nouveau-né, réduit de manière significative le taux de transmission materno-foetale du VIH.

Les résultats des études pivotales américaines contrôlées par placebo indiquent que la zidovudine réduit le taux de transmission materno-foetale d'environ 70%. La numération des cellules CD4 des femmes enceintes de cette étude se situait entre 200 et 1818/mm³ (moyenne du groupe traité: 560/mm³) et leur traitement a commencé entre 14 et 34 semaines de grossesse. Aucune indication clinique n'avait été formulée pour un traitement par zidovudine, et leurs nouveaux-nés ont reçu un traitement jusqu'à 6 semaines.

La décision de réduire le risque de transmission materno-foetale du VIH devrait s'appuyer sur une évaluation des avantages et des risques potentiels. Il convient d'avertir les femmes enceintes qui envisagent de suivre un traitement par zidovudine en solution buvable lors de leur grossesse afin de prévenir la transmission du VIH à leur enfant que, dans certains cas, la transmission peut survenir malgré le traitement.

L'efficacité de la zidovudine dans la réduction de la transmission materno-foetale chez les femmes ayant préalablement suivi un traitement prolongé par zidovudine ou d'autres agents antirétroviraux ou chez les femmes infectées par des souches de VIH dont la sensibilité réduite à la zidovudine a été établie demeure inconnue.

Les éventuelles conséquences sur le long terme d'une exposition in utero et du nouveau-né à la zidovudine demeurent inconnues.

Sur la base de la cancérogenèse / mutagenèse animale, le risque de cancérogénicité chez homme ne saurait être exclu (Cf. 5.3 Données de sécurité précliniques). La pertinence de ces observations chez l'enfant infecté et non infecté exposé à la zidovudine est inconnue. Il convient toutefois d'informer de ces observations les femmes enceintes qui envisagent de prendre zidovudine en solution buvable pendant leur grossesse.

Compte tenu du nombre limité des données disponibles sur l'utilisation générale de zidovudine en solution buvable chez les femmes enceintes, zidovudine en solution buvable ne devrait être utilisée avant la 14^e semaine de grossesse que lorsque les avantages potentiels pour la mère et le fœtus sont plus importants que les risques potentiels. Les études réalisées sur des rats et des lapins gravides recevant un traitement par zidovudine en solution buvable à des doses de 450 et 500 mg/kg/jour respectivement pendant la majeure partie de l'organogenèse n'ont révélé aucune tératogénicité. Une augmentation statistiquement significative de la résorption foetale chez les rats recevant 150 à 450 mg/kg/jour et chez les lapins recevant 500 mg/kg/jour a cependant été observée.

Une étude distincte, dont les résultats ont été rapportés par la suite, a démontré que l'administration de 3000 mg/kg/jour, une dose très proche de la dose orale létale moyenne (3683 mg/kg), provoquait chez le rat une toxicité maternelle marquée ainsi qu'une augmentation des malformations foetales. Lors de cette étude, aucune tératogénicité n'a été observée pour les doses les plus faibles (600 mg/kg/jour ou moins).

Fertilité:

Zidovudine n'a pas porté atteinte à la fertilité des rats mâles ou femelles ayant reçu jusqu'à 450 mg/kg/jour. Il n'existe aucune donnée sur les effets sur la fertilité féminine de zidovudine en solution buvable. Chez l'homme, aucun effet de zidovudine en solution buvable sur la numération, la morphologie ou la mobilité des spermatozoïdes n'a été établi.

Allaitement:

Les experts de la santé recommande que les femmes infectées par le VIH n'allaitent pas leurs enfants afin d'éviter la transmission du VIH. Après l'administration d'une seule dose de 200 mg de zidovudine à des femmes séropositives, la concentration moyenne de zidovudine était la même dans le lait et dans le sérum maternel. Le médicament et le virus passant dans le lait maternel, il est dès lors recommandé aux mères prenant zidovudine en solution buvable de ne pas allaiter leur enfant.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines

Les effets de zidovudine en solution buvable sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En outre, l'effet délétère sur ces activités ne peut être prévu à partir de la pharmacologie du médicament. Néanmoins, il convient de garder à l'esprit l'état clinique du patient ainsi que le profil des effets indésirables de zidovudine en solution buvable avant de juger de l'aptitude du patient à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables:

Le profil des effets indésirables semble être le même chez les adultes et chez les enfants. Les effets indésirables les plus graves sont l'anémie (qui peut nécessiter la réalisation de transfusions), la neutropénie et la leucopénie. Ces effets apparaissent plus fréquemment aux posologies les plus élevées (1200-1500 mg/jour) et chez les patients à un stade avancé du VIH (plus particulièrement en cas d'appauvrissement de la moelle osseuse avant le traitement) et, plus spécifiquement, chez les patients dont la numération des cellules CD4 est inférieure à 100/mm³. La réduction de la posologie ou l'interruption du traitement peut s'avérer nécessaire (Cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

L'incidence de la neutropénie a également augmenté chez les patients dont le niveau de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B12 sérique étaient faibles au début du traitement par zidovudine en solution buvable.

Des cas d'acidose lactique, parfois mortels, généralement associés à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique sévères, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues de nucléosides (Cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

La multithérapie antirétrovirale a été associée à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie) chez les patients séropositifs et, notamment, à la perte de la graisse sous-cutanée périphérique et du visage, l'augmentation de la graisse intra-abdominale et viscérale, l'hypertrophie des seins et l'accumulation de la graisse dorsocervicale («bosse de bison»).

La multithérapie antirétrovirale a été associée à des anomalies métaboliques telles que hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (Cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Les effets suivants ont été rapportés chez les patients traités par zidovudine en solution buvable. Ils peuvent également survenir dans le cadre de la maladie sous-jacente ou en association avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement du VIH. C'est la raison pour laquelle il est difficile d'évaluer le rapport entre ces effets et l'utilisation de zidovudine en solution buvable, particulièrement dans le cadre de situations médicalement complexes à un stade avancé du VIH.

La réduction de la posologie ou une interruption du traitement par zidovudine en solution buvable peut être justifiée dans le cadre de la gestion de ce type de situations.

Les effets indésirables considérés comme au moins susceptibles d'être liés au traitement sont repris dans la liste suivante, par système, par catégorie d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit: Très fréquent (supérieur à 10%), Fréquent (1 à 10%), Peu fréquent (0,1 à 1%), Rare (0,01 à 0,1%) et Très rare (inférieur à 0,01%).

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Fréquents: Anémie, neutropénie et leucopénie.

Peu fréquents: Thrombocytopénie et pancytopenie avec hypoplasie de la moelle

Rares: Erythroblastopénie chronique acquise

Très rares: Anémie aplastique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rares: Anorexie et acidose lactique en l'absence d'hypoxémie

Troubles psychiatriques

Rares: Anxiété et dépression

Troubles du système nerveux

Très fréquents: Maux de tête

Fréquents: Vertiges

Rares: Insomnie, paresthésie, somnolence, baisse de vigilance, convulsions

Troubles cardiaques

Rares: Cardiomyopathie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquents: Dyspnée

Rares: Toux

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents: Nausées

Fréquents: Vomissements, douleurs abdominales et diarrhée

Peu fréquent: Flatulences

Rares: Pigmentation des muqueuses buccales, altération du goût et dyspepsie. Pancréatite.

Troubles hépatobiliaires

Fréquents: Augmentation des niveaux des enzymes hépatiques et de la bilirubine

Rares: Troubles hépatiques tels qu'hépatomégalie sévère avec stéatose

Anomalies de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquents: Erythème et prurit

Rares: Pigmentation des ongles et de la peau, urticaire et sudation

Troubles musculo-squelettiques

Fréquents: Myalgie

Peu fréquents: Myopathie

Troubles rénaux et urinaires

Rares: Fréquence des mictions

Troubles de l'appareil reproducteur et anomalies mammaires

Rares: Gynécomastie

Troubles d'ordre général et liés au site d'administration

Fréquents: Malaise

Peu fréquents: Fièvres, douleurs généralisées et asthénie

Rares: Frissons, douleurs à la poitrine et syndrome pseudo-grippal

Les données disponibles à partir des études contrôlées par placebo et les études ouvertes indiquent que l'incidence des nausées et autres effets indésirables fréquemment rapportés décroissent de manière régulière au cours des premières semaines du traitement par zidovudine.

Effets indésirables de zidovudine en solution buvable dans le cadre de la prévention de la transmission materno-foetale:

Dans le cadre d'une étude contrôlée sous placebo, l'ensemble des effets cliniques indésirables et des anomalies constatées en laboratoire étaient les mêmes chez les femmes des groupes zidovudine et placebo. Cependant, une anémie comprise entre bénigne et modérée a été observée plus fréquemment avant le terme chez les femmes traitées par zidovudine.

Dans le cadre de la même étude, les concentrations d'hémoglobine des nouveaux-nés exposés à zidovudine en solution buvable pour cette indication étaient très légèrement inférieures à celles des nourrissons du groupe placebo, sans qu'une transfusion ne s'avère toutefois nécessaire. L'anémie est résorbée dans les 6 semaines après la fin du traitement par zidovudine en solution buvable. D'autres effets cliniques indésirables et anomalies constatées en laboratoire étaient similaires dans les groupes zidovudine en solution buvable et placebo. Les éventuelles conséquences sur le long terme d'une exposition *in utero* et du nouveau-né à zidovudine en solution buvable demeurent inconnues.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes:

Aucuns symptômes ni signes spécifiques n'ont été identifiés à la suite d'un surdosage aigu de zidovudine en dehors des symptômes et signes figurant dans la liste des effets indésirables tels que fatigue, maux de tête, vomissements et troubles hématologiques occasionnels. Après qu'un patient a pris une quantité non déterminée de zidovudine avec un niveau de sérum correspondant à un surdosage de plus de 17 grammes, aucune séquelle clinique, biochimique ou hématologique n'a été constatée à court terme.

Traitement:

Il convient de surveiller attentivement tout signe de toxicité chez les patients (Cf. 4.8 Effets indésirables) et de leur administrer une thérapie de soutien.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont démontré un effet limité sur l'élimination de la zidovudine, mais contribuent à améliorer l'élimination des métabolites glucuroconjugués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique – analogue de nucléoside – Code ATC J05A F01

Mode d'action:

La zidovudine est un agent antirétroviral très actif *in vitro* contre les rétrovirus, dont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La zidovudine est phosphorylée dans les cellules infectées et non infectées en dérivé monophosphate (MP) par thymidine kinase cellulaire. La phosphorylation subséquente de la zidovudine-MP en dérivé diphosphate (DP), puis triphosphate (TP), est catalysée par la thymidylate kinase cellulaire et les kinases non spécifiques respectivement.

La zidovudine-TP agit en tant qu'inhibiteur et substrat de la transcriptase inverse virale. La formation d'ADN provirale supplémentaire est bloquée par l'incorporation de la zidovudine-MP dans la chaîne et l'arrêt consécutif de la chaîne. La compétition pour la transcriptase inverse par la zidovudine-TP est approximativement 100 fois plus importante que pour l'ADN polymérase alpha cellulaire.

Virologie clinique:

La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la zidovudine et la réponse clinique au traitement font toujours l'objet de recherches. Les essais portant sur la sensibilité *in vitro* n'ont pas été standardisés et c'est la raison pour laquelle les résultats peuvent varier en fonction des facteurs méthodologiques. Une diminution de la sensibilité *in vitro* à la zidovudine a été rapportée pour les isolats du VIH chez les patients ayant reçu un traitement prolongé par zidovudine. Les informations disponibles indiquent que dans le cadre du traitement du VIH à un stade précoce, la fréquence et le degré de réduction de la sensibilité *in vitro* sont notablement inférieurs aux valeurs obtenues dans le cadre du traitement de la maladie à un stade avancé.

La réduction de la sensibilité avec l'émergence de souches résistantes à la zidovudine limite l'utilité clinique de la monothérapie par zidovudine. Les données cliniques obtenues dans le cadre d'études cliniques indiquent que la zidovudine, particulièrement en association avec la lamivudine ainsi qu'avec la didanosine ou la zalcitabine ont pour effet une réduction significative du risque de progression de la maladie et de mortalité. Il a été établi que, comparé au traitement à deux composants utilisé de manière autonome, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase associé à la zidovudine et à la lamivudine contribue également à retarder la progression de la maladie et améliore le taux de survie.

L'efficacité antivirale *in vitro* des associations d'antirétroviraux fait l'objet de recherches. Les études cliniques et *in vitro* portant sur l'association de la zidovudine et de la lamivudine indiquent que les isolats de virus résistants à la zidovudine peuvent devenir sensibles à la zidovudine lorsqu'ils deviennent simultanément résistants à la lamivudine. En outre, il a été cliniquement établi que la zidovudine associée à la lamivudine retarde l'émergence de la résistance à la zidovudine chez les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux.

Dans certaines études *in vitro*, il a été établi que la zidovudine agit en complémentarité ou en synergie avec un certain nombre d'agents anti-VIH tels que la lamivudine, la didanosine et l'interféron alpha, inhibant la réplication du VIH en culture cellulaire. Les études *in vitro* sur les trithérapies par analogues de nucléosides ou deux analogues de nucléosides et un inhibiteur de protéase ont cependant démontré une plus grande efficacité, dans le cadre de l'inhibition des effets cytopathiques induits par le VIH-1, que les monothérapies et les bithérapies.

La résistance aux analogues de thymidine (dont la zidovudine fait partie) est très caractéristique et apparaît par l'accumulation successive de jusqu'à six mutations spécifiques de la transcriptase inverse du VIH aux codons 41, 67, 70, 210, 215 et 219. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de thymidine par l'association de mutations aux codons 41 et 215 ou par l'accumulation d'au moins quatre des six mutations. Ces seules mutations des analogues de thymidine ne provoquent pas de forte résistance croisée à l'un des autres nucléosides, permettant ainsi l'utilisation consécutive de tout autre inhibiteur de transcriptase inverse approuvé.

Il existe deux profils de mutations de résistance aux multithérapies: le premier est caractérisé par des mutations de la transcriptase inverse du VIH aux codons 62, 75, 77, 116 et 151 et le second présente une mutation T69S avec insertion de six paires de bases à la même position, entraînant une résistance phénotypique à l'AZT ainsi qu'aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Chacun de ces deux profils de mutations de résistance à plusieurs analogues de nucléosides limite de manière significative les futures options thérapeutiques.

Lors de l'étude US ACTG076, il a été constaté que la zidovudine est efficace dans la réduction du taux de transmission materno-foetale du VIH-1 (taux d'infection de 23% dans le groupe placebo versus 8% dans le groupe zidovudine) en cas d'administration (100mg cinq fois par jour) aux femmes enceintes séropositives (de la 14^e à la 34^e semaine de la grossesse) et à leurs nouveaux-nés (2mg/kg toutes les 6 heures) jusqu'à 6 semaines après leur naissance. Dans le cadre de l'étude 1998 Thailand CDC, réalisée sur une durée plus courte, un traitement par zidovudine seule (300mg deux fois par jour), réalisé de la 36^e semaine de la grossesse jusqu'à son terme, le taux de transmission materno-foetale avait également été réduit (taux d'infection de 19% dans le groupe placebo versus 9% dans le groupe zidovudine). Ces données et les données obtenues à partir d'une étude publiée comparant divers traitements par zidovudine destinés à prévenir la transmission materno-foetale du VIH démontrent que les traitements réalisés sur une courte durée (à partir de la 36^e semaine de grossesse) sont moins efficaces que les traitements maternels réalisés sur le long terme (de la 14^e à la 34^e semaine de la grossesse) dans la réduction de la transmission périnatale du VIH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Données pharmacocinétiques chez les adultes:

La zidovudine est bien absorbée au niveau des intestins et, à toutes les posologies étudiées, la biodisponibilité était de 60-70%. D'après une étude de bioéquivalence, les valeurs moyennes de patients stables (CV%) C_[ss]max, C_[ss]min, et AUC_[ss] chez 16 patients ayant reçu 300 mg de zidovudine deux fois par jour étaient de 8,57 (54%) microM (2,29 µg/ml), 0,08 (96%) microM (0,02 µg/ml), et 8,39 (40%) h* microM (2,24 h µg/ml) respectivement.

La clairance rénale de la zidovudine est très nettement supérieure à la clairance de la créatinine, indiquant l'apparition d'une importante sécrétion tubulaire.

La zidovudine est tout d'abord éliminée par conjugaison hépatique à un métabolite glucuroconjugué. Le métabolite 5 glucuroconjugué de la zidovudine est le principal métabolite du plasma et de l'urine, responsable de l'élimination de 50 à 80% de la dose administrée par excrétion rénale. Le 3'-amino-3'-déoxythymidine (AMT) a été identifié comme un métabolite de la zidovudine après administration par voie intraveineuse.

Les données disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine chez les patients atteints d'insuffisances rénales ou hépatiques sont limitées (Cf. 4.2 Posologie et mode d'administration). Aucune donnée spécifique n'est disponible sur les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine chez les personnes âgées.

Propriétés pharmacocinétiques chez les enfants:

Chez les enfants âgés de 5 à 6 mois, le profil pharmacocinétique de la zidovudine est similaire au profil observé chez les adultes. La zidovudine est bien absorbée au niveau des intestins et, à toutes les posologies étudiées, sa biodisponibilité était de 60-74%, avec une moyenne de 65%. Les niveaux C_{ss}max étaient de 4,45µM (1,19µg/ml) pour une posologie de 120mg de zidovudine/m² de surface corporelle et de 7,7µM (2,06µg/ml) à 180mg/m² de surface corporelle. Chez des enfants, des posologies de 180 mg/m² administrés quatre fois par jour ont produit une exposition systémique similaire (AUC à 24 heures 40,0 hr µM ou 10,7 hr µg/ml) à celle observée pour une posologie de 200 mg administrés six fois par jour à des adultes (40,7 hr µM ou 10,9 hr µg/ml). Le principal métabolite est le 5'-glucuroconjugué. La clairance rénale de la zidovudine est très nettement supérieure à la clairance de la créatinine, indiquant l'apparition d'une importante sécrétion tubulaire.

Les données disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques chez les nouveaux-nés et les jeunes enfants indiquent une réduction de la glucuroconjugaison de la zidovudine ainsi qu'une augmentation constante de la biodisponibilité, une réduction de la clairance et une augmentation de la demi-vie chez les enfants de moins de 14 jours et les propriétés pharmacocinétiques, par la suite, sont apparues comme similaires aux propriétés observées chez les adultes.

Propriétés pharmacocinétiques pendant la grossesse:

Les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine ont été étudiées chez huit femmes au cours du troisième trimestre de leur grossesse. Aucune preuve de

l'accumulation du médicament n'a été constatée au cours de la progression de la grossesse. Les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine étaient similaires aux propriétés observées chez les femmes non enceintes et chez les hommes. En raison de la transmission passive du médicament à travers le placenta, les concentrations de zidovudine dans le plasma de l'enfant à la naissance étaient relativement égales aux concentrations observées dans le plasma de la mère à l'accouchement.

Distribution:

Chez les adultes, le ratio liquide céphalo-rachidien/concentration plasmatique de la zidovudine moyen obtenu 2 à 4 heures après l'administration, a été estimé à environ 1,5. Les données indiquent que la zidovudine traverse le placenta et est présente dans le liquide amniotique et le sang du fœtus. La zidovudine a également été détectée dans le sperme et dans le lait maternel.

Chez les enfants, le ratio moyen liquide céphalo-rachidien/concentration plasmatique de la zidovudine était compris entre 0,52 et 0,85 après 0,5 à 4 heures de traitement oral. La fixation protéique dans le plasma est relativement faible (34 à 38%) et les interactions des médicaments impliquant un déplacement du site de liaison ne sont pas anticipées.

5.3 Données de sécurité précliniques

Mutagenèse:

Aucun signe de mutagenèse n'a été observé lors du test d'Ames. La zidovudine s'est cependant avérée faiblement mutagène dans un test sur cellules de lymphome de souris et positive lors d'un test sur la transformation cellulaire *in vitro*. Des effets clastogènes ont été observés dans le cadre d'un test *in vitro* sur des lymphocytes humains et dans des tests *in vivo* sur le micronucléus du rat et de la souris après administration orale de doses répétées. Des tests cytogénétiques réalisés *in vivo* sur des rats n'ont révélé aucun dommage chromosomique. Une étude sur les lymphocytes du sang périphérique de onze patients atteints du SIDA a démontré une hausse de la fréquence des ruptures chromosomiques chez les patients ayant reçu de la zidovudine par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu. Une étude pilote a démontré l'incorporation de la zidovudine à l'ADN nucléaire des leucocytes chez les adultes, y compris chez la femme enceinte, traités par zidovudine pour une infection par le VIH-1, ou pour la prévention de la transmission materno-fœtale. La zidovudine a également été incorporée à l'ADN à partir des leucocytes du sang du cordon ombilical des nouveaux-nés dont la mère a été traitée par zidovudine. La signification clinique de ces observations n'a pas été établie.

Cancérogenèse:

Lors d'études sur la cancérogenèse après administration orale de zidovudine chez la souris et chez le rat, l'apparition tardive de tumeurs épithéliales du vagin ont été observées. Une étude consécutive sur la cancérogenèse intravaginale a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition de longue durée de l'épithélium vaginal des rongeurs à de fortes concentrations de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur liée au médicament n'a été observée chez les mâles ou les femelles des deux espèces.

En outre, deux études sur la cancérogenèse transplacentaire ont été réalisées chez la souris. Dans une étude réalisée par le US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12^e au 18^e jour de gestation. Un an après la naissance, une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle a été observée chez les souriceaux exposés à la posologie la plus forte (420 mg/kg de poids corporel à terme).

Dans une seconde étude, la zidovudine a été administrée à des souris à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance au 10^e jour de gestation. Les observations liées au traitement se limitent à des tumeurs épithéliales du vagin d'apparition tardive, observées avec une incidence et une période d'apparition semblables à celles observées dans le cadre de l'étude de cancérogenèse orale standard. Ainsi la seconde étude ne permet-elle pas d'établir que la zidovudine agit comme un agent cancérogène transplacentaire.

Il est établi que les données sur la cancérogenèse transplacentaire obtenues dans le cadre de la première étude révèlent un risque hypothétique, tandis que la réduction du risque de transmission materno-fœtale du VIH par l'administration de zidovudine lors de la grossesse a clairement été établie.

6 PROPRIETES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose, glycérine, acide citrique, benzoate de sodium, arôme fraise et eau purifiée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

24 mois

Après la première ouverture du flacon: 30 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C. Conserver le récipient bien fermé. Conserver le flacon dans son emballage original.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc opaque en polyéthylène haute densité contenant 240ml de solution buvable avec bouchon en plastique et joint en polyéthylène. Une seringue doseuse avec un adaptateur est inclus dans le paquet.

6.6 Précautions particulières d'emploi et manipulation

Pas d'exigences particulières

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:



AUROBINDO

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, India.

8 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE; 21.03.2016

NDC No.: 65862-048-24

Botswana Reg. No. : BOT 0700905

NAFDAC Reg. No. : 04-8376

Tanzania Reg. No. : TAN 06, 248 J05A AUR

Zambia Reg. No. : 127/033

Rwanda Reg.No: FDA-HMP-MA-0217

POM

Notice : Information du patient
“Zidovudine en solution buvable USP 50 mg/5 mL
Sur prescription médicale Uniquement”

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que zidovudine en solution buvable et dans quel cas est-elle utilisée?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre zidovudine en solution buvable?
3. Comment utiliser zidovudine en solution buvable?
4. Quels sont les effets secondaires éventuels de zidovudine en solution buvable?
5. Comment conserver zidovudine en solution buvable?
6. Informations supplémentaires.

Zidovudine en solution buvable USP 50 mg/5 mL

Zidovudine en solution buvable se présente sous la forme d'un liquide jaune pâle, à la fraise, contenant 50 mg de principe actif de zidovudine pour 5 ml. Zidovudine en solution buvable contient également les excipients suivants: saccharose, glycérine, acide citrique, benzoate de sodium, arôme fraise et eau purifiée.

Zidovudine en solution buvable se présente sous forme de flacon de 240 ml.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de Zidovudine en solution buvable:

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, Inde.

Zidovudine en solution buvable est fabriquée par:

M/s Aurobindo Pharma Limited,
Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, Inde.
Code Postal – 500 090

1. Qu'est-ce que Zidovudine en solution buvable et dans quel cas est-elle utilisée?

Zidovudine en solution buvable appartient à la catégorie de médicaments appelés antirétroviraux. Elle est utilisée pour retarder la progression du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes et les enfants infectés par le VIH ou ayant commencé à développer les symptômes du SIDA. Connaître la manière dont le VIH se multiplie dans le corps permet de mieux comprendre la manière dont fonctionne zidovudine en solution buvable.

Le VIH se reproduit en pénétrant dans les cellules CD4 (des cellules importantes de votre système immunitaire), qu'il transforme en «mini usines» productrices de virus en plus grand nombre qui, à leur tour, infectent d'autres cellules. La cellule CD4 meurt lorsque les nouveaux virus du VIH sont libérés. Si ce processus n'est pas enrayé, il reste à terme trop peu de cellules CD4 pour combattre les maladies et les infections – une situation qui, généralement, mène à l'apparition du SIDA. Zidovudine en solution buvable ne tue pas le VIH, mais pénètre dans les cellules qu'il a infectées et contribue à mettre un terme à la production de nouveaux virus et à leur dissémination dans d'autres cellules. Zidovudine en solution buvable aide ainsi à maintenir vos capacités de résistance à la maladie en contribuant à la prévention d'une aggravation de votre système immunitaire.

Zidovudine en solution buvable est utilisée pour traiter le VIH chez les adultes et les enfants. Elle est habituellement utilisée en association avec d'autres médicaments similaires, sauf chez les femmes enceintes séropositives. Chez les femmes enceintes séropositives, cependant, Zidovudine en solution buvable peut être administrée seule (après la quatorzième semaine de grossesse). Zidovudine en solution buvable est administrée en cas de grossesse dans l'objectif de prévenir la transmission materno-foetale du virus. Zidovudine en solution buvable peut également être administrée au nouveau-né pendant les six semaines suivant sa naissance.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre zidovudine en solution buvable?

- Souffrez-vous, vous ou votre enfant, d'un trouble sanguin, tel qu'une anémie (faible taux de globules rouges)?

- Souffrez-vous, vous ou votre enfant, de troubles rénaux?
- Avez-vous eu, vous ou votre enfant, une réaction allergique à zidovudine en solution buvable, à la zidovudine ou à l'un des autres composants?
- Etes-vous enceinte, avez-vous prévu d'avoir un enfant ou allaitez-vous?
- Vous ou votre enfant prenez-vous tout autre médicament quel qu'il soit?
- Votre nouveau-né a-t-il la jaunisse?
- Souffrez-vous, vous ou votre enfant, d'une allergie héréditaire au sucre des fruits (fructose), d'une malabsorption du glucose / galactose (syndrome de malabsorption) ou d'une intolérance héréditaire à la saccharose ou à l'isomaltose – ce médicament contient en effet 2,16 mg de saccharose par dose de 5 ml.

Si vous répondez «OUI» à l'une de ces questions et si vous n'en avez pas encore parlé avec votre médecin, retournez le consulter AVANT de commencer le traitement.

Veillez vous adresser à votre médecin si vous avez des antécédents de maladies du foie. Les patients souffrant d'hépatite chronique B ou C et traités avec des agents rétroviraux sont exposés à un risque élevé de troubles hépatiques sévères et susceptibles de menacer le pronostic vital il peut s'avérer nécessaire de procéder à des tests sanguins destinés à contrôler leur fonction hépatique.

Zidovudine en solution buvable contient également les composants suivants:

- Du sodium benzoate, un conservateur susceptible de causer une légère irritation de la peau, des yeux et des muqueuses de la bouche, de la gorge et des intestins. Il peut également accroître le risque de jaunisse chez le nouveau-né.
- De la glycérine, susceptible d'être nocive à fortes doses. Elle peut provoquer des troubles digestifs et l'apparition de diarrhées.

Grossesse

Si vous découvrez que vous êtes enceinte ou prévoyez d'avoir un enfant, vous devez contacter votre médecin et discuter des effets indésirables éventuels et des avantages et des risques que présente la thérapie antirétrovirale choisie pour vous et votre enfant. Zidovudine en solution buvable peut être administrée aux femmes enceintes séropositives (après les trois premiers mois de la grossesse) afin de réduire le risque de transmission du VIH à leur enfant à naître. Zidovudine en solution buvable est alors administrée à la femme jusqu'à et pendant le travail; un terme est mis à son administration après l'accouchement. Elle est également administrée au nouveau-né pendant les six premières semaines de sa vie. Si vous avez pris zidovudine en solution buvable pendant votre grossesse, votre médecin peut vous demander de venir le consulter régulièrement afin de suivre le développement de votre enfant. Ces consultations peuvent comprendre des tests sanguins et autres tests diagnostiques. Chez les enfants dont la mère a pris des analogues de nucléosides et de nucléotides pendant sa grossesse, l'avantage que constitue la réduction du risque d'infection par le VIH doit être considéré comme plus important que le risque d'effets secondaires indésirables.

Il est important de peser attentivement le pour et le contre de l'avantage de la réduction du risque d'infection par le VIH par rapport à l'éventualité que l'enfant souffre ultérieurement d'effets secondaires. Si vous prenez zidovudine en solution buvable afin de réduire le risque d'infection pour votre bébé, consultez votre médecin si vous avez d'autres questions relatives à l'utilisation de ce médicament.

Allaitement

Informez votre médecin que vous allaitez. Zidovudine en solution buvable passe dans le lait maternel. En raison de la transmission potentielle du VIH et de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons, **il est impératif de dire aux mères de ne pas allaiter** si elles prennent Zidovudine en solution buvable.

Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines

Zidovudine en solution buvable peut avoir une incidence sur votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Consultez votre médecin si vous avez toute autre question dans ce domaine.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Dans le cadre de votre traitement, votre médecin peut être amené à vous prescrire d'autres médicaments. Ces médicaments, associés à la prise de zidovudine en solution buvable, ne poseront aucun problème si votre médecin a connaissance de votre état de santé et de tous les médicaments que vous prenez.

Zidovudine en solution buvable peut interagir avec certains médicaments, susceptibles de provoquer une aggravation des effets secondaires. Si vous prenez l'un des médicaments suivants, il est important que vous en informiez votre médecin (consultez votre médecin en cas d'incertitude):

- Phénytoïne, valproate sodique
- Stavudine, ribavirine, ganciclovir, interféron
- Pyriméthamine, dapsonne, fluconazole, flucytosine
- Pentamidine, atovaquone, rifampicine, amphotéricine, clarithromycine, cotrimoxazole
- Probénécide, méthadone

- Vincristine, vinblastine, doxorubicine

Chez les patients prenant des compléments vitaminiques, des remèdes à base de plantes ou des médicaments homéopathiques, seuls quelques rares effets secondaires ont été observés. Si vous sentez que ces remèdes vous aident, continuez de les prendre et informez-en votre médecin.

3. Comment utiliser zidovudine en solution buvable?

Il est important de respecter le mode d'administration indiqué par votre médecin. Si vous oubliez de prendre une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez-la dès que vous vous en souvenez et reprenez votre traitement comme auparavant. Si vous pensez que vous risquez d'oublier de prendre votre médicament aux moments indiqués, programmez une alarme (sur votre montre, téléphone portable, etc.) qui vous le rappellera. Prendre une dose plus importante que la dose prescrite ne sera vraisemblablement pas dangereux, mais vous devriez en parler à votre médecin dès que possible.

Si une autre personne prend votre médicament par erreur, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Votre médicament contrôlant votre état de santé sans le guérir, il vous sera vraisemblablement nécessaire de le prendre de manière continue. N'arrêtez pas votre traitement, sauf sur avis médical.

Soyez conscient que le traitement par zidovudine en solution buvable ne réduit pas le risque d'infecter d'autres personnes par contact sexuel ou transfusion sanguine. Vous demeurerez contagieux même sous traitement par zidovudine en solution buvable.

Votre paquet contiendra une seringue de dosage orale avec l'adaptateur pour prendre la dose précise de solution orale d'Zidovudine.

Utilisez la seringue de dosage fournie avec le pack pour mesurer votre dose avec précision.

1. Retirez le bouchon du flacon.
2. Enfoncez l'adaptateur dans le goulot du flacon tout en le tenant fermement.
3. Insérez fermement la seringue dans l'adaptateur.
4. Retournez le flacon.
5. Tirez sur le piston de la seringue jusqu'à obtenir le volume souhaité.
6. Retournez à nouveau le flacon et retirez la seringue de l'adaptateur.
7. Remettez en place le bouchon et refermez soigneusement le flacon.
8. Administrez la dose en plaçant l'extrémité de la seringue dans la bouche contre la joue. Enfoncez lentement le piston en laissant le temps d'avaler.

Déverser de force la dose au fond de la gorge peut provoquer l'étouffement. Après utilisation, la seringue doit être retirée du flacon et lavée soigneusement à grande eau.

La dose prescrite varie d'un patient à l'autre et dépend d'un certain nombre de facteurs, dont le stade de l'infection. Votre médecin décidera de la dose qui vous est la plus appropriée.

Si vous avez pris plus de zidovudine en solution buvable que vous n'auriez dû:

Prendre une dose plus importante que la dose prescrite ne sera vraisemblablement pas dangereux, mais vous devriez en parler à votre médecin dès que possible.

Si vous oubliez de prendre zidovudine en solution buvable:

Si vous oubliez de prendre une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez-la dès que vous vous en souvenez et reprenez votre traitement comme auparavant. Si vous pensez que vous risquez d'oublier de prendre votre médicament aux moments indiqués, programmez une alarme (sur votre montre, téléphone portable, etc.) qui vous le rappellera.

4. Quels sont les effets secondaires éventuels de zidovudine en solution buvable?

Zidovudine en solution buvable est généralement bien tolérée. Chez les patients récemment infectés par le VIH, les effets secondaires sont moins fréquents que chez les patients souffrant du SIDA. Toutefois, en raison du mode d'action de zidovudine en solution buvable, elle peut parfois provoquer des effets secondaires. Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables, veuillez en informer votre médecin.

- Le plus fréquent est une diminution de la production des globules rouges, ce qui provoque une anémie. Les symptômes de l'anémie sont la fatigue et des signes d'essoufflement. Dans ce cas, votre médecin réduira probablement la dose prescrite ou interrompra temporairement votre traitement pendant une période de deux à quatre semaines afin de permettre à votre système sanguin de se rétablir. Moins fréquemment, la production d'un certain type de globules blancs peut diminuer, ce qui a pour effet d'accentuer la sensibilité aux infections. Votre médecin peut vous demander de pratiquer un test sanguin de temps en temps afin de vérifier votre numération globulaire. Ces effets sont généralement réversibles et il est important de noter qu'aux posologies les plus faibles actuellement prescrites, l'anémie est aujourd'hui moins fréquente que lors de la première utilisation de zidovudine en solution buvable.
- Nausées, vomissements, changements de couleur de la muqueuse buccale, douleurs et brûlures d'estomac, perte de l'appétit, diarrhée et aérophagie.

Lorsque ces effets se font ressentir, il peut s'avérer utile de garder à l'esprit que, dans une grande majorité des cas, tous ces effets disparaissent d'eux-mêmes après quelques semaines. Consultez votre médecin si ces effets persistent ou s'ils sont récurrents.

- Maux de tête, vertiges, picotements, difficulté à se concentrer, crises d'épilepsie, dépression, anxiété et troubles du sommeil
- Essoufflement et toux.
- Changement de couleur des ongles et de la peau, éruptions (rougeurs, boutons ou démangeaisons) et sueurs.
- Troubles hépatiques tels que hépatomégalie (augmentation du volume du foie), dégénérescence graisseuse du foie et jaunisse.
- Pancréatite (inflammation du pancréas, producteur des sucs digestifs et de l'insuline).
- Apparition de douleurs musculaires
- Symptômes grippaux, fièvre, fatigue, frissons, douleur dans la poitrine, augmentation du volume des seins chez l'homme, altération du goût, douleurs et augmentation de la fréquence des mictions.
- Cardiomyopathie (maladie du muscle du cœur). Parmi les symptômes de la cardiomyopathie, il convient de mentionner l'essoufflement, le gonflement des chevilles ou la présence de liquide dans les poumons.
- Certaines personnes prenant zidovudine en solution buvable peuvent développer une maladie rare mais grave, appelée acidose lactique, ainsi qu'une hépatomégalie (augmentation du volume du foie). L'acidose lactique survient en cas d'augmentation de la production d'acide lactique, susceptible de provoquer un coma et de compromettre le pronostic vital. Lorsque cette maladie se développe, le patient peut ressentir des douleurs à l'estomac, des nausées, des vomissements, des difficultés respiratoires ou un engourdissement. Dans les cas les plus graves, le patient peut développer une pancréatite (inflammation du pancréas), une insuffisance hépatique ou rénale ou une augmentation de la quantité de lactate dans le corps. Si vous souffrez d'une maladie du foie ou si vous êtes une femme et souffrez de surpoids, les risques de contracter cette maladie, qui ne survient généralement qu'après plusieurs mois de traitement, sont plus élevés.
- Les patients recevant une multithérapie antirétrovirale peuvent souffrir d'une redistribution, d'une accumulation ou d'une perte de la masse grasse corporelle. La multithérapie antirétrovirale peut provoquer des changements de l'aspect extérieur du corps en raison de modifications de la répartition de la masse grasse. Parmi ces modifications, il convient de citer la perte de tissu adipeux au niveau des jambes, des bras et du visage, l'augmentation des tissus adipeux au niveau de l'abdomen et autres organes internes, l'augmentation du volume des seins et l'apparition de grosseurs sur la nuque («bosse de bison»). La cause et les effets sur le long terme de ces symptômes demeurent inconnus. La multithérapie antirétrovirale peut également provoquer une augmentation du taux d'acide lactique dans le sang, une hyperlipémie (augmentation des graisses dans le sang), ainsi qu'une résistance à l'insuline. Consultez votre médecin si vous remarquez des changements au niveau de votre masse grasse corporelle.

Si vous remarquez des effets secondaires non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. Comment conserver zidovudine en solution buvable?

Conservez votre médicament dans un endroit sûr. Conservez-le à une température inférieure à 30°C. Conservez le flacon dans son emballage original. Conservez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas votre médicament après la date d'expiration figurant sur l'emballage.

IMPORTANT: CE MÉDICAMENT VOUS A ÉTÉ PRESCRIT PERSONNELLEMENT. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

6. Informations supplémentaires.

Si vous remarquez un/des effet(s) secondaire(s) à cause de ce médicament, veuillez signaler immédiatement via Internet au courriel suivant pharmacovigilance@aurobindo.com

Consultez votre médecin si vous avez des questions ou si vous souhaitez plus d'informations sur zidovudine en solution buvable. Ce médicament a été prescrit pour votre cas particulier. N'utilisez pas zidovudine en solution buvable pour tout autre cas.



1 NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO

Zidovudina Solución Oral 50 mg/5 mL USP

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml de solución oral contiene zidovudina 50 mg USP

Excipientes: Sacarosa, glicerina, ácido cítrico, benzoato de sodio, aroma de fresa y agua purificada

3 FORMA FARMACÉUTICA

Jarabe incoloro ligeramente pálido con sabor a fresa. Zidovudina Solución Oral viene en frascos de 240 ml.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zidovudina Solución Oral se indica en el tratamiento combinado antirretroviral para adultos y niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La quimioprofilaxis con solución oral de zidovudina está indicada para su uso en embarazadas VIH positivas (más de 14 semanas de gestación) para la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH y para la profilaxis primaria de la infección por VIH en recién nacidos.

4.2 Posología y forma de administración

Dosis en adultos:

La dosis habitual recomendada de zidovudina solución oral en combinación con otros agentes antirretrovirales es de 500 o 600 mg/día en dos o tres dosis divididas.

Dosis en niños:

3 meses - 12 años:

La dosis recomendada de zidovudina solución oral es de 360 a 480 mg/m² por día, en 3 o 4 dosis divididas en combinación con otros agentes antirretrovirales. La dosis máxima no debe exceder los 200 mg cada 6 horas.

<3 meses:

Los limitados datos disponibles son insuficientes para proponer recomendaciones posológicas específicas (Ver más abajo -transmisión fetal materna y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Dosis en la prevención de la transmisión materno-fetal:

Aunque no se ha identificado el programa de dosificación óptimo, el siguiente régimen de dosificación ha demostrado ser eficaz. Las mujeres embarazadas (más de 14 semanas de gestación) deben recibir 500 mg/día por vía oral (100 mg cinco veces al día) hasta el comienzo del trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto, zidovudina debe administrarse por vía intravenosa a 2 mg/kg de peso corporal administrada durante una hora, seguida de una perfusión intravenosa continua de 1 mg/kg/h hasta que se pinza el cordón umbilical.

Los recién nacidos deben recibir 2 mg/kg de peso corporal por vía oral cada 6 horas, comenzando dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento y continuando hasta las 6 semanas de edad (por ejemplo, un neonato de 3 kg necesitaría una dosis de 0,6 ml de solución oral cada 6 horas).

Debido a los pequeños volúmenes de solución oral requeridos, se debe tener cuidado al calcular las dosis neonatales.

Los lactantes que no puedan recibir dosis orales deben recibir zidovudina por vía intravenosa a dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal perfundidos durante 30 minutos cada 6 horas. En caso de cesárea planificada, la perfusión debe iniciarse 4 horas antes de la operación.

En caso de trabajo de parto falso, se debe interrumpir la perfusión de zidovudina y reiniciar la administración oral.

Ajustes de dosis en pacientes con reacciones adversas hematológicas: Puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con solución oral con zidovudina en pacientes cuyo nivel de hemoglobina descienda entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) y 9 g/dl (5,59 mmol/l) o cuyo recuento de neutrófilos descienda entre 0,75 x 10⁹/l y 1,0 x 10⁹/l (ver 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Dosis en pacientes de edad avanzada:

No se ha estudiado la farmacocinética de la zidovudina en pacientes mayores de 65 años y no se dispone de datos específicos. Sin embargo, dado que se recomienda un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados a la edad, como la disminución de la función renal y las alteraciones en los parámetros hematológicos, se recomienda una monitorización adecuada de los pacientes antes y durante el uso de zidovudina solución oral.

Dosis en insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave, el aclaramiento aparente de zidovudina después de la administración oral de zidovudina fue aproximadamente el 50 % del notificado en sujetos sanos con función renal normal. Por lo tanto, se recomienda una reducción de la dosis a 300-400 mg diarios para pacientes con insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina $\leq 10\text{ ml / min}$. Los parámetros hematológicos y la respuesta clínica pueden influir en la necesidad de un ajuste posterior de la dosis. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no tienen un efecto significativo sobre la eliminación de la zidovudina, mientras que la eliminación del metabolito glucurónido aumenta.

Dosis en insuficiencia hepática:

Los datos en pacientes con cirrosis sugieren que la acumulación de zidovudina puede ocurrir en pacientes con insuficiencia hepática debido a la disminución de la glucuronidación. Las reducciones de dosis pueden ser necesarias pero, como sólo hay datos limitados disponibles, no se pueden hacer recomendaciones precisas. Si la monitorización de los niveles plasmáticos de zidovudina no es factible, los médicos deberán vigilar los signos de intolerancia, como el desarrollo de reacciones adversas hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia) y reducir la dosis y/o aumentar el intervalo entre dosis según corresponda.

4.3 Contraindicaciones:

La solución oral de zidovudina está contraindicada en pacientes que se sabe que son hipersensibles a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de las formulaciones.

Zidovudina Solución Oral no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (menos de 0,75 x 10⁹/litro) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menos de 7,5 g/decilitro o 4,65 mmol/litro).

La solución oral de zidovudina está contraindicada en recién nacidos con hiperbilirrubinemia que requieren tratamiento distinto de la fototerapia, o con niveles elevados de transaminasas de más de cinco veces el límite superior de lo normal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La solución oral de zidovudina no es una cura para la infección por VIH y los pacientes siguen en riesgo de desarrollar enfermedades que están asociadas con la supresión inmune, incluyendo infecciones oportunistas y neoplasias. Si bien se ha demostrado que reduce los riesgos de infecciones oportunistas, los datos sobre el desarrollo de neoplasias, incluidos los linfomas, son limitados. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad avanzada por VIH indican que el riesgo de desarrollo de linfoma es consistente con el observado en pacientes no tratados. En pacientes con enfermedad por VIH temprana en tratamiento a largo plazo se desconoce el riesgo de desarrollo de linfoma.

La solución oral de zidovudina debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con infección por VIH o SIDA. Un procedimiento de tratamiento adecuado requiere acceso a instalaciones adecuadas, por ejemplo, para realizar investigaciones de seguimiento hematológico, incluida la determinación de la carga viral, linfocitos CD4 y para la provisión de transfusiones de sangre si es necesario.

Se debe evitar el uso concomitante de rifampicina, ribavirina o estavudina con zidovudina (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Reacciones adversas hematológica: En pacientes tratados con Zidovudina, puede aparecer anemia (normalmente no se observa antes de las primeras seis semanas de tratamiento con Zidovudina, aunque ocasionalmente ocurre antes), neutropenia (normalmente no se observa antes de las primeras 4 semanas de tratamiento, aunque en algunas ocasiones ocurre antes) y leucopenia (normalmente secundaria a la neutropenia). Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas (1.200-1.500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por VIH.

Los parámetros hematológicos se deben controlar cuidadosamente. Para pacientes con enfermedad avanzada sintomática por VIH, generalmente es recomendable hacer análisis de sangre al menos cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y después, por lo menos, una vez al mes. En pacientes con enfermedad inicial por VIH (en los que la función medular está conservada), son poco frecuentes las reacciones adversas hematológicas. En pacientes con enfermedad temprana por VIH (donde la reserva de médula ósea es generalmente buena), las reacciones adversas hematológicas son infrecuentes. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menos frecuencia, por ejemplo, cada 1-3 meses.

Si el nivel de hemoglobina disminuye a valores entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) y 9 g/dl (5,59 mmol/l), o el recuento de neutrófilos disminuye a valores entre $0,75 \times 10^9/l$ y $1,0 \times 10^9/l$, se puede reducir la dosis diaria hasta que sea evidente la recuperación de la médula ósea; de forma alternativa, se puede favorecer la recuperación mediante una breve interrupción (2-4 semanas) del tratamiento con Zidovudina. La recuperación medular normalmente se observa en el espacio de 2 semanas después de las cuales se puede volver a iniciar el tratamiento con Zidovudina a una dosis reducida. En pacientes con anemia importante, los ajustes de dosis no eliminan necesariamente la necesidad de transfusiones (ver sección 4.3. Contraindicaciones).

Acidosis láctica: La acidosis láctica generalmente asociada con hepatomegalia y esteatosis hepática se ha reportado con el uso de análogos de nucleósidos. Los primeros síntomas (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica tiene una alta mortalidad y puede estar asociada con pancreatitis, insuficiencia hepática o insuficiencia renal. La acidosis láctica generalmente tenía lugar después de unos pocos o varios meses de tratamiento.

El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse en el contexto de hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o elevación rápida de los niveles de aminotransferasa. Se debe tener precaución al administrar análogos de nucleósidos a cualquier paciente (especialmente mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluidos ciertos medicamentos y alcohol). Los pacientes coinfectados con hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un riesgo especial.

Los pacientes con mayor riesgo deben ser seguidos de cerca.

Toxicidad mitocondrial: Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativos expuestos *in utero* y/o postnatalmente a análogos de nucleósidos. Los principales eventos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos eventos son a menudo transitorios. Se han descrito algunos trastornos neurológicos de inicio tardío (hipertonía, convulsiones, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósidos y nucleótidos, incluso los niños VIH negativos, debe tener seguimiento clínico y de laboratorio y debe ser investigado a fondo para detectar una posible disfunción mitocondrial en caso de signos o síntomas relevantes. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales de usar terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos eventos son actualmente desconocidas. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha planteado la hipótesis de una conexión entre la lipomatosis visceral y los IP y la lipoatrofia y los ITIN. Un mayor riesgo de lipodistrofia se ha asociado con factores individuales como la edad avanzada, y con factores relacionados con los medicamentos, como una mayor duración del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de los signos físicos de la redistribución de la grasa. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos en ayunas y la glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente apropiado (ver sección 4.8 Efectos adversos).

Enfermedad hepática: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la zidovudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para la hepatitis B o C, consulte también la información relevante del producto para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben ser monitoreados de acuerdo con la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o interrupción del tratamiento (ver sección 4.2).

Se debe advertir a los pacientes sobre el uso concomitante de medicamentos autoadministrados (ver 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que la terapia con solución oral de zidovudina prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o la contaminación de la sangre.

Uso en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática: Ver 4.2 Posología y forma de administración.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Los datos limitados sugieren que la administración concomitante de zidovudina con rifampicina disminuye el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática) de zidovudina en un $48\% \pm 34\%$. Esto puede dar lugar a una pérdida parcial o total de la eficacia de la zidovudina (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La zidovudina en combinación con ribavirina o estavudina es antagónica *in vitro*. Debe evitarse el uso concomitante de ribavirina o estavudina con zidovudina (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Probenecid aumenta el AUC de zidovudina en un 106% (rango 100 a 170%). Los pacientes que reciben ambos fármacos deben ser estrechamente monitorizados para detectar toxicidad hematológica.

Se observó un modesto aumento en la $C_{máx}$ (28%) para zidovudina cuando se administró con lamivudina, sin embargo, la exposición global (AUC) no se alteró significativamente. La zidovudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de lamivudina.

Se ha notificado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos en algunos pacientes que reciben solución oral de zidovudina, mientras que en un paciente se observó un nivel alto. Estas observaciones sugieren que los niveles de fenitoína deben ser monitoreados cuidadosamente en pacientes que reciben ambos fármacos.

En un estudio farmacocinético, la administración conjunta de zidovudina y atovacuona mostró una disminución en el aclaramiento de zidovudina después de la administración oral, lo que condujo a un aumento del $35\% \pm 23\%$ en el AUC plasmático de zidovudina. Debido a los limitados datos disponibles, se desconoce la importancia clínica de esto.

Se ha demostrado que el ácido valproico, el fluconazol o la metadona cuando se administran conjuntamente con zidovudina aumentan el AUC con una disminución correspondiente en su aclaramiento. Como sólo se dispone de datos limitados, la importancia clínica de estos hallazgos no está clara, pero si zidovudina se utiliza simultáneamente con ácido valproico, fluconazol o metadona, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar toxicidad potencial de zidovudina.

El tratamiento concomitante, especialmente la terapia aguda, con fármacos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (p. ej., pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a la zidovudina. Si es necesario un tratamiento concomitante con cualquiera de estos fármacos, se debe tener especial cuidado en la monitorización de la función renal y los parámetros hematológicos y, si es necesario, se debe reducir la dosis de uno o más agentes.

Dado que algunos pacientes que reciben zidovudina pueden seguir experimentando infecciones oportunistas, puede ser necesario considerar el uso concomitante de terapia antimicrobiana profiláctica. Dicha profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir. Los datos limitados de los ensayos clínicos no indican un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas a la zidovudina con estos fármacos a las dosis utilizadas en la profilaxis. Las tabletas de claritromicina reducen la absorción de zidovudina.

4.6 Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Se ha demostrado que el uso de zidovudina solución oral en mujeres embarazadas durante 14 semanas de gestación, con tratamiento posterior de sus recién nacidos, reduce significativamente la tasa de transmisión materno-fetal del VIH basada en cultivos virales en lactantes.

Los resultados del estudio pivotal controlado con placebo en los Estados Unidos indicaron que la zidovudina redujo la transmisión materno-fetal en aproximadamente un 70%. En este estudio, las mujeres embarazadas tenían recuentos de células CD4 de 200 a 1818/mm³ (mediana en el grupo tratado 560/mm³) y comenzaron la terapia de tratamiento entre las semanas 14 y 34 de gestación y no tenían indicaciones clínicas para la terapia con zidovudina; sus recién nacidos recibieron zidovudina hasta las 6 semanas de edad.

La decisión de reducir el riesgo de transmisión materna del VIH debe basarse en el equilibrio entre los beneficios potenciales y el riesgo potencial. Las mujeres embarazadas que consideren el uso de la solución oral de zidovudina durante el embarazo para la prevención de la transmisión del VIH a sus lactantes deben ser advertidas de que la transmisión todavía puede ocurrir en algunos casos a pesar de la terapia.

Se desconoce la eficacia de la zidovudina para reducir la transmisión materno-fetal en mujeres con tratamiento previamente prolongado con zidovudina u otros agentes antirretrovirales o mujeres infectadas con cepas de VIH con sensibilidad reducida a la zidovudina. Se desconoce si hay consecuencias a largo plazo de la exposición intrauterina y del lactante.

Sobre la base de los hallazgos de carcinogenicidad/mutagenicidad animal, no se puede excluir un riesgo carcinogénico para los seres humanos (Ver 5.3 Datos preclínicos de seguridad). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los lactantes infectados y no infectados expuestos a la zidovudina. Sin embargo, las mujeres embarazadas que consideren usar la solución oral de zidovudina durante el embarazo deben conocer estos hallazgos.

Dados los datos limitados sobre el uso general de zidovudina solución oral en el embarazo, zidovudina solución oral sólo debe utilizarse antes de la semana 14 de gestación cuando el beneficio potencial para la madre y el feto supere los riesgos. Los estudios en ratas y conejos preñados que recibieron zidovudina por vía oral a niveles de dosis de hasta 450 y 500 mg/kg/día respectivamente durante el período principal de organogénesis no han revelado evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, hubo un aumento estadísticamente significativo en las resorpciones fetales en ratas que recibieron de 150 a 450 mg/kg/día y en conejos que recibieron 500 mg/kg/día.

Un estudio separado, reportado posteriormente, encontró que las ratas que recibieron una dosis de 3000 mg/kg/día, que está muy cerca de la dosis letal media oral (3683 mg/kg), causaron una marcada toxicidad materna y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales. No se observó evidencia de teratogenicidad en este estudio a las dosis más bajas probadas (600 mg/kg/día o menos).

Fertilidad:

La zidovudina no alteró la fertilidad masculina o femenina en ratas que recibieron dosis orales de hasta 450 mg/kg/día. No hay datos sobre el efecto de la solución oral de zidovudina sobre la fertilidad femenina humana. En los hombres, no se ha demostrado que la solución oral de zidovudina afecte el conteo de espermatozoides, la morfología o la motilidad.

Lactancia:

Los expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas con el VIH no amamenten a sus bebés para evitar la transmisión del VIH. Después de la administración de una dosis única de 200 mg de zidovudina a mujeres infectadas por el VIH, la concentración media de zidovudina fue similar en la leche humana y el suero. Por lo tanto, dado que el medicamento y el virus pasan a la leche materna, se recomienda que las madres que toman la solución oral de zidovudina no amamenten a sus bebés.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios que investiguen el efecto de Zidovudina sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Es más, no se puede predecir un efecto en detrimento de tales actividades, a partir de la farmacología del producto. No obstante, se deberá tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de efectos adversos de Zidovudina cuando se considere la capacidad para conducir y utilizar maquinaria del paciente.

4.8 Reacciones adversas:

El perfil de reacciones adversas parece similar en niños y en adultos. Las reacciones adversas más graves incluyen: anemia (puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas reacciones ocurrieron con más frecuencia a las dosis más altas (1200 a 1500 mg/día), en los pacientes con la enfermedad avanzada por VIH (especialmente cuando la función de la médula ósea es escasa antes del tratamiento) y particularmente en pacientes con un recuento de células CD4+ inferior a 100/mm³. Puede ser necesaria la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La incidencia de neutropenia también aumentó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B12 eran bajos al inicio del tratamiento con solución oral con zidovudina.

Se han notificado casos de acidosis láctica, a veces mortales, generalmente asociados con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH, incluida la pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con anomalías metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han notificado los siguientes acontecimientos en pacientes tratados con zidovudina solución oral. También pueden ocurrir como parte del proceso de la enfermedad subyacente o en asociación con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad del VIH. Por lo tanto, la relación entre estos eventos y el uso de la solución oral de zidovudina es difícil de evaluar, particularmente en las situaciones médicamente complicadas que caracterizan la enfermedad por VIH avanzada. Una reducción en la dosis o suspensión de la terapia con solución oral de zidovudina puede estar justificada en el tratamiento de estas afecciones.

Los eventos adversos considerados al menos posiblemente relacionados con el tratamiento se enumeran a continuación por sistema corporal, clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como Muy frecuentes (mayores del 10%), Frecuentes (1-10%), Poco frecuentes (0,1-1%), Raros (0,01-0,1%) y Muy raros (menos del 0,01%).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia, neutropenia y leucopenia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, pancitopenia con hipoplasia de médula ósea.

Raras: Aplasia pura de glóbulos rojos.

Muy raras: Anemia aplásica.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Raras: Anorexia, acidosis láctica en ausencia de hipoxemia

Trastornos psiquiátricos

Raras: Ansiedad y depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza.

Frecuentes: Mareos.

Raras: insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsions.

Trastornos cardíacos

Raras: Cardiomiopatía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea.

Raras: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, dolor abdominal y diarrea

Poco frecuentes: Flatulencia.

Raras: Pigmentación de la mucosa oral, alteración del gusto y dyspepsia, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de los niveles en sangre de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Raras: Alteraciones hepáticas tales como hepatomegalia grave con esteatosis.

Trastornos de la piel y subcutáneos

Poco frecuentes: Erupción y prurito.

Raras: pigmentación de uñas y piel urticaria y sudoración,

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: Mialgia.

Poco frecuentes: Miopatía.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Micción frecuente.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Raras: Ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración

Frecuentes: Malestar.

Poco frecuentes: Fiebre y dolor generalizado, astenia.

Raras: Dolor en el pecho y síndrome gripal, escalofríos.

Los datos disponibles procedentes de estudios controlados con placebo y abiertos indican que la incidencia de náuseas y otras reacciones adversas clínicas frecuentemente informadas, disminuye con el tiempo durante las primeras semanas de tratamiento con zidovudina.

Reacciones adversas con zidovudina en la prevención de la transmisión materno-fetal

En un estudio controlado por placebo, las anomalías en las pruebas de laboratorio y los efectos clínicos adversos en general fueron similares para las mujeres tratadas con zidovudina y para los grupos de placebo. Sin embargo, hubo una tendencia a la aparición de anemia leve y moderada, observada más frecuentemente antes del parto en las mujeres tratadas con zidovudina.

En el mismo ensayo, las concentraciones de hemoglobina en niños expuestos a Zidovudina para esta indicación fueron marginalmente menores a las de los niños en el grupo de placebo, no precisándose transfusión. La anemia se resolvió en las seis semanas siguientes a la terminación del tratamiento con zidovudina. Otros efectos adversos clínicos y alteraciones en los ensayos de laboratorio fueron similares en los grupos de zidovudina y de placebo. Las consecuencias a largo plazo de la exposición in utero y en lactantes de zidovudina son desconocidas aún.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos:

No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con zidovudina aparte de los enumerados como efectos indeseables, es decir fatiga, dolor de cabeza, vómitos e informes ocasionales de alteraciones hematológicas. Tras la comunicación de que un paciente había tomado una cantidad inespecífica de zidovudina, con niveles en sangre que se correspondían con una sobredosis superior a 17 g, no se identificaron, sin embargo, secuelas clínicas, bioquímicas o hematológicas a corto plazo.

Tratamiento:

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para determinar la toxicidad (ver sección 4.8. Reacciones adversas) y se les administrará el tratamiento de apoyo necesario.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto limitado sobre la eliminación de zidovudina, sin embargo, favorecen la eliminación del metabolito glucurónico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogo de nucleósido, código ATC J05A F01

Mecanismo de acción:

Zidovudina es un agente antiviral muy activo in vitro frente a los retrovirus, incluyendo el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La fosforilación de zidovudina al derivado monofosfato (MP) es catalizada por la timidina kinasa celular tanto en células infectadas como en células sanas. El paso de monofosfato a difosfato de zidovudina está catalizado por la timidilato kinasa celular y la formación del trifosfato (TP) por kinasas no específicas. El derivado (TP) actúa como sustrato e inhibidor de la transcriptasa inversa del virus, quedando bloqueada la formación del ADN proviral por incorporación de la zidovudina-MP a la cadena y posterior terminación de la misma.

El efecto competitivo que ejerce la zidovudina-TP sobre la transcriptasa inversa del VIH es unas cien veces mayor que para la alpha ADN polimerasa celular.

Virología clínica:

Se está investigando la relación entre la susceptibilidad *in vitro* del VIH a zidovudina, y la respuesta clínica al tratamiento. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido normalizadas, por tanto, los resultados pueden variar según la metodología utilizada. Se ha registrado una reducida sensibilidad *in vitro* a zidovudina para aislados de VIH de pacientes que han recibido ciclos prolongados de tratamiento con Zidovudina. La información disponible indica que, en caso de enfermedad inicial por VIH, la frecuencia y grado de reducción de la sensibilidad *in vitro* es notablemente menor que en la enfermedad avanzada.

La reducción de la sensibilidad con la aparición de cepas resistentes a zidovudina limita clínicamente la utilidad de la monoterapia con zidovudina. En los ensayos clínicos, los datos correspondientes a los parámetros de eficacia clínica indican que zidovudina, especialmente en combinación con lamivudina, y también con didanosina o zalcitabina, da lugar a una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad. El uso de un inhibidor de la proteasa en una combinación de zidovudina y lamivudina, ha demostrado aportar un beneficio adicional retrasando la progresión de la enfermedad y mejorando la supervivencia en comparación con la combinación doble.

Se está investigando la eficacia antiviral *in vitro* de combinaciones de agentes antirretrovirales. Estudios clínicos e *in vitro* de zidovudina en combinación con lamivudina, indican que aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a lamivudina. Además, existe evidencia clínica de que la combinación de zidovudina con lamivudina retrasa la aparición de resistencia a zidovudina en pacientes que reciben por primera vez tratamiento antirretroviral.

En algunos estudios *in vitro*, se ha demostrado que la zidovudina actúa de forma aditiva o sinérgica con varios agentes anti-VIH, como lamivudina, didanosina e interferón alfa, inhibiendo la replicación del VIH en cultivo celular. Sin embargo, los estudios *in vitro* con combinaciones triples de análogos de nucleósidos o dos análogos de nucleósidos y un inhibidor de la proteasa han demostrado ser más eficaces para inhibir los efectos citopáticos inducidos por el VIH-1 que una o dos combinaciones de fármacos.

La resistencia a los análogos de timidina (uno de los cuales es zidovudina) está bien caracterizada y se produce debido a una acumulación gradual de hasta seis mutaciones específicas en la transcriptasa inversa del VIH en los codones 41, 67, 70, 210, 215 y 219. Los virus adquieren resistencia fenotípica a los análogos de timidina a través de la combinación de mutaciones en los codones 41 y 215 o por la acumulación de al menos cuatro de las seis mutaciones.

Estas mutaciones de análogos de timidina, solas, no causan resistencias cruzadas de alto nivel a cualquiera de los otros nucleósidos, permitiendo el uso posterior de cualquiera de los otros inhibidores de la transcriptasa inversa autorizados.

Dos modelos de mutaciones de resistencia a varios fármacos, el primero caracterizado por mutaciones en la transcriptasa inversa del VIH en los codones 62, 75, 77, 116 y 151 y el segundo implicando una mutación T69S más la inserción de 6 pares de bases en la misma posición, dan lugar a una resistencia fenotípica tanto al AZT como a los demás inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos autorizados. Ninguno de estos dos modelos de mutación de resistencia a varios análogos de nucleósido limita gravemente futuras opciones terapéuticas.

En el ensayo US ACTG076, se demostró que Zidovudina era eficaz en la reducción de la incidencia de transmisión materno-fetal del VIH-1 (tasa de infección del 23 % para placebo frente al 8 % para zidovudina), cuando se administró (100 mg cinco veces al día) a mujeres embarazadas VIH-positivas (desde la semana 14-34 de embarazo) y a sus hijos recién nacidos (2 mg/kg cada 6 horas) hasta las 6 semanas de edad. En el estudio de más corta duración en el Centro para el Control de Enfermedades de Tailandia de 1998, el uso de terapia oral con zidovudina solamente (300 mg dos veces al día), desde la semana 36 de embarazo hasta el parto, también se redujo la incidencia de transmisión materno-fetal del VIH (porcentaje de infección del 19 % con placebo respecto al 9 % con zidovudina). Estos datos, y los datos procedentes de un estudio publicado en el que se compararon regímenes de tratamiento con zidovudina para prevenir la transmisión materno-fetal han demostrado que los tratamientos a corto plazo en las madres (desde la semana 36 de embarazo) son menos eficaces que los tratamientos más prolongados en las madres (desde la semana 14-34 de embarazo) en la reducción de la transmisión perinatal del VIH.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética en adultos:

Zidovudina presenta una buena absorción intestinal con una biodisponibilidad del 60 - 70% para todas las dosis estudiadas. A partir de un estudio de bioequivalencia, los valores medios en estado de equilibrio (CV%) para C_[ss]máx, C_[ss]mín y AUC_[ss] en 16 pacientes que tomaron 300 mg de zidovudina en comprimidos dos veces al día fueron 8,57 (54%) µM (2,29 µg/ml), 0,08 (96%) µM (0,02 µg/ml) y 8,39 (40%) h*µM (2,24 h*µg/ml), respectivamente.

El aclaramiento renal de zidovudina excede ampliamente el aclaramiento de creatinina, de lo que se deduce que hay secreción tubular significativa.

Zidovudina se elimina principalmente por conjugación hepática en forma de un metabolito glucuronizado inactivo. El principal metabolito de zidovudina en plasma y orina es el derivado 5'-glucuronido, siendo el 50-80% de la dosis eliminada por excreción renal. Se ha identificado 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT) como un metabolito de zidovudina tras la administración intravenosa.

Hay datos limitados sobre la farmacocinética de zidovudina en pacientes con insuficiencia renal o hepática. (ver 4.2 Posología y forma de administración). No hay datos específicos disponibles sobre la farmacocinética de zidovudina en personas de edad avanzada.

Farmacocinética pediátrica:

En niños mayores de 5-6 meses el perfil farmacocinético de zidovudina es similar al de los adultos. Zidovudina presenta una buena absorción intestinal. La biodisponibilidad fue del 60-74% a todos los niveles estudiados, con una media del 65%. Las C_{ss} max fueron 4,45 µM (1,19 µg/ml) después de la administración de una dosis de 120 mg de Zidovudina (en solución) /m² y 7,7 µM (2,06 µg/ml) con dosis de 180 mg/m² de área de superficie corporal. La administración a niños de dosis de 180 mg/m² cuatro veces al día dió lugar a una exposición sistémica similar (AUC a las 24 horas: 40,0 hr.µM ó 10,7 hr.µg/ml) al de dosis de 200 mg, seis veces al día en adultos (40,7 hr.µM ó 10,9 hr.µg/ml). El principal metabolito es el 5'-glucuronido.

El aclaramiento renal de zidovudina excede ampliamente el aclaramiento de creatinina, de lo que se deduce que hay secreción tubular significativa.

Los datos disponibles sobre farmacocinética en neonatos y en niños pequeños, indican que la glucuronidación de zidovudina es reducida con un consecuente incremento de la biodisponibilidad, reducción del aclaramiento y una semivida más larga en niños menores de 14 días, aunque, posteriormente, la farmacocinética es similar a la registrada en adultos.

Farmacocinética en el embarazo:

Se ha investigado la farmacocinética de zidovudina en un estudio con ocho mujeres durante el tercer trimestre del embarazo. A medida que avanzaba la gestación, no se observó acumulación del fármaco. La farmacocinética de zidovudina resultó similar a la de mujeres adultas no embarazadas. En concordancia con la transmisión pasiva del fármaco a través de la placenta, las concentraciones de zidovudina en el plasma del niño al nacer fueron básicamente iguales a las del plasma materno en el parto.

Distribución:

En adultos, la media de la relación de la concentración de zidovudina entre el líquido cefalorraquídeo/plasma de 2 a 4 horas después de la dosificación era de 0,5 aproximadamente. Hay datos que indican que la zidovudina atraviesa la placenta y que aparece en el líquido amniótico y sangre fetal. También se ha detectado zidovudina en el semen y en la leche.

En niños, la media de la relación de la concentración de zidovudina entre el líquido cefalorraquídeo/plasma, osciló entre 0,52-0,85, determinada transcurridas 0,5 - 4 horas después de la administración de la dosis por vía oral. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (34 a 38%) y no se han previsto interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad:

No se ha observado mutagenicidad en el Test de Ames. Sin embargo, zidovudina fue débilmente mutagénica en la prueba del linfoma celular del ratón y positiva en las pruebas de transformación celular *in vitro*. Se observaron efectos clastogénicos en un estudio *in vitro*, en linfocitos humanos y en estudios de micronúcleos *in vivo* con dosis repetidas por vía oral en ratas y ratones. Un estudio citogenético *in vivo* en ratas no mostró lesión cromosómica. Un estudio de los linfocitos de la sangre periférica de once pacientes con SIDA mostró una mayor frecuencia de lesión cromosómica en aquellos que habían recibido Zidovudina, en comparación

con los que no lo habían recibido. En un estudio piloto se demostró que zidovudina se incorpora en el ADN del núcleo de los leucocitos en adultos, incluyendo mujeres embarazadas, que toman zidovudina para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para la prevención de la transmisión viral de madre a hijo. Zidovudina también se incorporó en el ADN de leucocitos en sangre del cordón umbilical procedente de niños de madres tratadas con zidovudina. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos.

Carcinogenicidad:

En los estudios de carcinogenicidad con zidovudina por vía oral en ratones y ratas, se observaron tumores del epitelio vaginal de aparición tardía. Un estudio posterior de carcinogenicidad intravaginal confirmó la hipótesis de que los tumores vaginales se debían a la exposición local a largo plazo del epitelio vaginal del roedor a concentraciones elevadas de zidovudina no metabolizada en orina. No se observaron otros tumores relacionados con el fármaco en ninguno de los dos sexos de ninguna de las dos especies.

Se han realizado además dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones. En uno de los estudios, realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de USA, se administró zidovudina a las dosis máximas toleradas a ratones desde el día 12 al 18 de la gestación. Un año después del nacimiento, hubo un incremento en la incidencia de tumores en pulmón, hígado y aparato reproductor femenino de la descendencia expuesta al nivel de dosis más elevado (420 mg/kg de peso corporal al final de la gestación).

En un segundo estudio, se administró zidovudina a dosis de hasta 40 mg/kg a los ratones durante 24 meses, comenzando la exposición en periodo prenatal en el día 10 de la gestación. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a tumores del epitelio vaginal de aparición tardía, cuya incidencia y tiempo de aparición fueron similares a los del estudio estándar de carcinogenicidad por vía oral. Por lo tanto, el segundo estudio no evidenció el hecho de que zidovudina actuara como un carcinógeno transplacentario.

Se concluye que los datos de carcinogenicidad transplacentaria procedentes del primer estudio representan un riesgo hipotético, mientras que la reducción del riesgo de transmisión materno-fetal del VIH al niño no infectado por el uso de zidovudina durante el embarazo ha sido ampliamente probada.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa, glicerina, ácido cítrico, benzoato de sodio, aroma de fresa y agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

24 meses.

Después de abrir el envase: 30 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Mantenga el frasco bien cerrado. Guarde el frasco en la caja exterior original.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

Frasco de polietileno blanco opaco de alta densidad, que contiene 240 ml de solución oral, con tapón de plástico y forro de polietileno. Una jeringa de dosificación oral junto con el adaptador se incluye en el paquete.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Sin requisitos especiales.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:



AUROBINDO

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, India.

8 FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO: 21/03/2016

NDC 65862-048-24

N.º de Reg. de Botswana:	BOT 0700905
Nº de registro NAFDAC:	04-8376
N.º de Reg. de Tanzania:	TAN 06, 248 J05A AUR
Nº de registro de Zambia:	127/033
Nº de registro de Rwanda:	FDA-HMP-MA-0217

POM

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
“Zidovudina Solución Oral 50 mg/5 mL USP
Sólo con receta”

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto ya que es posible que tenga que leerlo de nuevo
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Zidovudina Solución Oral y para qué se utiliza?
2. Preguntas que debe hacerse antes de tomar Zidovudina Solución Oral
3. ¿Cómo tomar Zidovudina Solución Oral?
4. Posibles efectos adversos de Zidovudina Solución Oral
5. Conservación de Zidovudina Solución Oral
6. Información adicional

Zidovudina Solución Oral 50 mg/5 mL USP

Zidovudina Solución Oral es un líquido incoloro o ligeramente amarillo, con sabor a fresa, que contiene 50 mg del ingrediente activo Zidovudina por 5 ml. Zidovudina Solución Oral también contiene algunos ingredientes inactivos. Estos son sacarosa, glicerina, ácido cítrico, benzoato de sodio, aroma de fresa y agua purificada.

Zidovudina Solución Oral viene en frascos de 240 ml.

El titular de la autorización de comercialización de Zidovudina Solución Oral es:

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, India.

Zidovudina Solución Oral es fabricado por:

M/s Aurobindo Pharma Limited,
Unidad III, Promoción N.º 313 y 314,
Bachupally, Bachupally Mandal
Distrito de Medchal-Malkajgiri,
Estado de Telangana, India.
Código Postal – 500 090

1. ¿Qué es Zidovudina Solución Oral y para qué se utiliza?

Zidovudina Solución Oral pertenece a un grupo de medicamentos llamados antirretrovirales. Se utiliza para retrasar la progresión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tanto en adultos como en niños con infección por VIH y en aquellos que han desarrollado los síntomas del SIDA. Para comprender cómo funciona Zidovudina Solución Oral, le ayudará a saber cómo se multiplica el VIH dentro del cuerpo.

El VIH se reproduce al ingresar a las células CD4 (células importantes en su sistema inmunológico) y las convierte en “mini fábricas” que producen más virus que, a su vez, infectan más células. La célula CD4 muere cuando se liberan los nuevos virus del VIH. Si este proceso no se trata, eventualmente quedan muy pocas células CD4 para combatir enfermedades e infecciones, una condición que generalmente conduce al SIDA. La Zidovudina Solución Oral no mata el VIH, pero funciona entrando en las células CD4 infectadas con él, lo que ayuda a detener la producción de nuevos virus y su envío a otras células. Por lo tanto, Zidovudina Solución Oral ayuda a preservar su capacidad para resistir enfermedades al ayudar a prevenir un mayor empeoramiento del sistema inmunológico.

Zidovudina Solución Oral se usa para tratar el VIH en adultos y niños. Normalmente se usa junto con otros medicamentos similares, excepto en el caso de mujeres embarazadas VIH positivas. Sin embargo, en el caso de mujeres embarazadas VIH positivas, Zidovudina Solución Oral puede administrarse sola (después de la decimocuarta semana de embarazo). Zidovudina Solución Oral se administra durante el embarazo para ayudar a prevenir la transmisión del virus de madre a hijo. Zidovudina Solución Oral también se puede administrar al recién nacido durante 6 semanas después del nacimiento.

2. Preguntas que debe hacerse antes de tomar Zidovudina Solución Oral

- ¿Usted o su hijo tienen algún trastorno sanguíneo, como anemia (recuento bajo de glóbulos rojos)?
- ¿Usted o su hijo tienen problemas hepáticos o renales?
- ¿Usted o su hijo han tenido previamente una reacción alérgica a Zidovudina Solución Oral, a la zidovudina o a cualquiera de los demás ingredientes del medicamento?
- ¿Está embarazada, planea quedarse embarazada o está dando el pecho?
- ¿Está usted o su hijo tomando algún otro medicamento?
- ¿Su bebé recién nacido tiene ictericia?
- ¿Tiene usted o su hijo una reacción hereditaria al azúcar de la fruta

(fructosa), mala absorción de glucosa/galactosa (síndrome de malabsorción) o intolerancia hereditaria a la sacarosa y la isomaltosa, ya que este medicamento contiene 2,16 g de sacarosa por cada dosis de 5 ml?

Si la respuesta es “Sí” a cualquiera de estas preguntas, y si aún no las ha discutido con su médico, consúltelo ANTES de comenzar el tratamiento. Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con agentes antirretrovirales tienen un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para monitorear la función hepática.

Zidovudina Solución Oral también contiene los siguientes ingredientes:

- El conservante benzoato de sodio, que puede causar irritación leve de la piel, los ojos y el revestimiento de la boca, la garganta y el intestino. También puede aumentar el riesgo de ictericia en los bebés recién nacidos.
- Glicerina, que puede ser perjudicial en dosis altas. Puede causar malestar estomacal y diarrea.

Embarazo

Si se queda embarazada o planea quedarse embarazada, debe comunicarse con su médico para analizar los posibles efectos adversos y los beneficios y riesgos de su terapia antirretroviral para usted y su hijo. Las mujeres embarazadas VIH positivas pueden tomar Zidovudina Solución Oral (después de los primeros tres meses de embarazo) para reducir el riesgo de transmitir el VIH al feto. Zidovudina Solución Oral se administra a la mujer hasta el parto y durante el mismo, y se interrumpe después del parto. También se administra al bebé recién nacido durante las primeras seis semanas de vida. Si ha tomado Zidovudina Solución Oral durante el embarazo, su médico puede solicitar visitas regulares para monitorizar el desarrollo de su hijo. Tales visitas pueden incluir análisis de sangre y otras pruebas de diagnóstico. En los niños cuya madre tomó análogos de nucleósidos y nucleótidos durante el embarazo, el beneficio derivado de la menor probabilidad de infectarse por el VIH es mayor que el riesgo de sufrir efectos secundarios.

Es importante sopesar cuidadosamente el beneficio de reducir el riesgo de infección por VIH frente a la posibilidad desconocida de que el lactante sufra efectos secundarios en etapas posteriores de su vida. Si está tomando Zidovudina Solución Oral para reducir el riesgo de tener un bebé infectado, coménteles a su médico cualquier duda que pueda tener al respecto.

Lactancia

Informe a su médico si está dando de mamar. Zidovudina Solución Oral se excreta en la leche materna. Debido tanto a la posibilidad de transmisión del VIH como a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, **se debe indicar a las madres que no den el pecho** si están recibiendo Zidovudina Solución Oral.

Conducción y uso de máquinas

Zidovudina Solución Oral puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Póngase en contacto con su médico si tiene alguna duda.

¿Puedo tomar otro medicamento mientras estoy tomando Zidovudina Solución Oral?

Como parte de su tratamiento, su médico puede ofrecerle otros medicamentos. Puede tomarlos junto con Zidovudina Solución Oral siempre que su médico conozca su enfermedad y los medicamentos que esté tomando.

Zidovudina Solución Oral puede interactuar con ciertos medicamentos, lo que puede empeorar los efectos secundarios. Es importante que informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos (consulte a su médico si no está seguro):

- Fenitoína, valproato de sodio
- Estavudina, ribavirina, ganciclovir, interferón
- Pirimetamina, dapsona, fluconazol, flucitosina
- Pentamidina, atovaquona, rifampicina, anfotericina, claritromicina, cotrimoxazol
- Probenecid, metadona
- Vincristina, vinblastina, doxorubicina

En pacientes que toman suplementos vitamínicos, remedios herbales o medicamentos homeopáticos sólo se han observado algunos efectos secundarios, por lo que si se siente beneficiado por ellos, continúe tomándolos pero mantenga informado a su médico.

3. ¿Cómo tomar Zidovudina Solución Oral?

Es importante que tome su medicamento de la manera que su médico le ha indicado. Si olvida tomar una dosis, no se preocupe. Simplemente tómela en cuanto se acuerde y luego continúe como antes. Si cree que puede tener dificultades para acordarse de tomar la medicación en las horas indicadas, es una buena idea usar un cronómetro de bolsillo o una alarma de reloj de pulsera para recordárselo. Si toma una dosis mayor de la recetada, no es probable que le cause ningún daño, pero debe comunicárselo a su médico lo antes posible si esto sucede.

Si otra persona toma su medicamento por error, informe a su médico de inmediato.

Debido a que su medicación controla y no cura su enfermedad, normalmente necesitará tomarla de forma continuada. No debe interrumpir el tratamiento a menos que su médico se lo indique.

Recuerde que el tratamiento con Zidovudina Solución Oral no reduce el riesgo de transmitir el VIH a otras personas por contacto sexual o transferencia de sangre. Seguirá siendo infeccioso mientras toma Zidovudina Solución Oral.

Su envase contendrá una jeringa dosificadora oral con adaptador para tomar la dosis exacta de Zidovudina Solución Oral.

Para usar la jeringa dosificadora oral suministrada con el envase para medir su dosis, siga el procedimiento que se muestra a continuación:

1. Quitar el tapón del frasco.
2. Empuje el adaptador en la boca del frasco, mientras lo sujeta firmemente.
3. Inserte la jeringa firmemente en el adaptador.
4. Coloque el frasco en posición invertida.
5. Extraiga el émbolo de la jeringa hasta que retire el volumen correcto.
6. Gire el frasco en su posición original y retire la jeringa del adaptador.
7. Vuelva a colocar el tapón del frasco y ciérrelo bien.
8. Administre la dosis en la boca colocando la punta de la jeringa contra el interior de la mejilla. Presione lentamente el émbolo, dejando tiempo para tragar. El chorro fuerte en la parte posterior de la garganta puede causar asfixia. Después de su uso, la jeringa no debe dejarse en el frasco y debe lavarse bien con agua limpia.

La dosis recetada variará de paciente a paciente y dependerá de una serie de factores, incluida la etapa de la infección. Su médico decidirá la dosis más adecuada para usted.

Si toma más Zidovudina Solución Oral de la que debe:

Si toma una dosis mayor de la recetada, no es probable que le cause ningún daño, pero debe informar a su médico lo antes posible si esto sucede.

Si olvidó tomar Zidovudina Solución Oral:

Si olvida tomar una dosis, no se preocupe. Simplemente tómela en cuanto se acuerde y luego continúe como antes. Si cree que puede tener dificultades para acordarse de tomar la medicación en las horas indicadas, es una buena idea usar un cronómetro de bolsillo o una alarma de reloj de pulsera para recordárselo.

4. Posibles efectos secundarios de Zidovudina Solución Oral

Zidovudina Solución Oral es normalmente bien tolerada. En pacientes con infección temprana por VIH, los efectos secundarios son menos comunes que en pacientes con SIDA. Sin embargo, debido a la forma en que funciona Zidovudina Solución Oral, a veces puede causar efectos secundarios.

Si nota cualquiera de estos efectos secundarios, informe a su médico.

- Lo más frecuente es que se reduzca la producción de glóbulos rojos, lo que provoca anemia. Si esto sucede, los síntomas son cansancio y dificultad para respirar.

En este caso, es probable que el médico reduzca su dosis o interrumpa temporalmente su tratamiento, generalmente entre dos y cuatro semanas, para permitir que su sangre se recupere. Con menor frecuencia, la producción de un cierto tipo de glóbulo blanco puede reducirse, lo que puede hacerlo más propenso a las infecciones. Es posible que su médico quiera que se haga un análisis de sangre de vez en cuando para verificar el recuento de células sanguíneas. Estos efectos son generalmente reversibles y es importante tener en cuenta que, con las dosis de tratamiento más bajas que se prescriben actualmente, la anemia es ahora menos frecuente que cuando se introdujo por primera vez Zidovudina Solución Oral.

- Náuseas, vómitos, cambios en el color de la piel dentro de la boca, dolor de estómago, acidez estomacal, pérdida de apetito, diarrea y aire atrapado en el estómago. En la inmensa mayoría de los casos, todos estos efectos desaparecen por sí solos después de unas semanas, un hecho que vale la pena tener en cuenta si los experimenta. Consulte a su médico si no desaparecen o si se vuelven molestos.
- Dolor de cabeza, mareos, sensación de hormigueo, incapacidad para concentrarse, convulsiones, depresión, sensación de ansiedad y no poder dormir.
- Disnea y tos.
- Cambios en el color de las uñas y la piel, erupción cutánea (enrojecimiento, relieve o picor) y sudoración.
- Trastornos hepáticos, como por ejemplo, agrandamiento del hígado, hígado graso e ictericia.
- Inflamación del páncreas, que produce jugos digestivos e insulina.
- Se pueden desarrollar dolores musculares.
- Sensación de "gripe", fiebre, cansancio, escalofríos, dolor en el pecho, agrandamiento de los senos en pacientes masculinos, cambios en el gusto, dolores y molestias generales y orinar con mayor frecuencia.
- Miocardiopatía (enfermedad del músculo cardíaco). Los síntomas de esto pueden incluir dificultad para respirar, hinchazón de los tobillos o líquido en los pulmones.
- En algunas personas que toman Zidovudina Solución Oral puede desarrollarse una afección rara pero grave denominada acidosis láctica,

junto con un aumento del tamaño del hígado. La acumulación de ácido láctico en el organismo puede conducir al coma y, en ocasiones, poner en peligro la vida. A medida que se desarrolla la enfermedad, se puede experimentar dolor de estómago, náuseas (sensación de malestar), vómitos, problemas respiratorios o entumecimiento. En casos graves, puede producirse inflamación del páncreas, insuficiencia hepática o renal o aumento del lactato en el organismo. Si padece una enfermedad hepática o es una mujer obesa (con mucho sobrepeso), tiene más riesgo de padecer esta afección, que suele aparecer tras unos meses de tratamiento.

- La redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal puede ocurrir en pacientes que reciben terapia antirretroviral combinada. La terapia antirretroviral combinada puede causar cambios en la forma del cuerpo debido a cambios en la redistribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de piernas, brazos y cara, aumento de grasa en el abdomen (vientre) y otros órganos internos, agrandamiento de los senos y bultos grasos en la parte posterior del cuello ("joroba de búfalo"). La causa y los efectos a largo plazo de estas condiciones no se conocen en este momento. La terapia antirretroviral combinada también puede causar aumento del azúcar ácido láctico en la sangre, hiperlipemia (aumento de las grasas en la sangre) y resistencia a la insulina. Póngase en contacto con su médico si nota cambios en la grasa corporal.

Informe a su médico o farmacéutico si nota cualquier otro efecto adverso de su medicamento que no se mencione aquí.

5. Almacenamiento de Zidovudina Solución Oral

Mantenga su medicamento en un lugar seguro. Conservar por debajo de 30 °C. Guarde el frasco en la caja exterior original. Manténgalo fuera del alcance y de la vista de los niños.

No tome ningún medicamento después de la fecha de caducidad del envase.

RECUERDE: ESTE MEDICAMENTO ES SÓLO PARA SU USO. Nunca se lo dé a otras personas, ya que puede perjudicarles, incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.

6. Información adicional

Si nota cualquier efecto adverso con el uso de este medicamento, por favor infórmelo inmediatamente a través de Internet a la siguiente dirección de correo electrónico: pharmacovigilance@aurobindo.com

Si tiene preguntas o dudas, o desea obtener más información sobre Zidovudina Solución Oral, consulte a su médico. Este medicamento ha sido recetado para su enfermedad en particular. No utilice Zidovudina Solución Oral para otra enfermedad.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

“Zidovudina Solução Oral USP 50 mg/5 ml

Rx Apenas”

[Ir para Conteúdos](#)



1 NOME DO PRODUTO FARMACÊUTICO FINAL

Zidovudina Solução Oral USP 50 mg/5 ml

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 5 ml de solução oral contém zidovudina USP 50 mg

Excipientes: Sacarose, glicerina, ácido cítrico, benzoato de sódio, aroma de morango e água purificada.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Xarope incolor a amarelo-pálido com sabor a morango. Zidovudina solução oral é apresentada em garrafas de 240 ml.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zidovudina Solução Oral é indicada na terapêutica antirretrovírica combinada para o tratamento da infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos e crianças.

A quimioprofilaxia com Zidovudina Solução Oral está indicada na mulher grávida VIH positiva (com mais de 14 semanas de gestação) para prevenção da transmissão materno-fetal do VIH e na profilaxia primária da infecção por VIH nos recém-nascidos.

4.2 Posologia e via de administração

Dosagem em adultos:

A dose habitual de zidovudina solução oral em combinação com outros agentes antirretrovirais é de 500 ou 600 mg/dia em duas ou três doses fracionadas.

Dosagem em crianças:

3 meses - 12 anos:

A dose recomendada de zidovudina solução oral é de 360 a 480 mg/m² por dia, em 3 ou 4 doses fracionadas em combinação com outros agentes antirretrovirais. A dosagem máxima não deve exceder os 200 mg a cada 6 horas.

<3 meses:

Os dados limitados disponíveis são insuficientes para propor recomendações de dosagem específicas (ver abaixo - transmissão materno-fetal e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Dosagem na prevenção da transmissão materno-fetal:

Embora o esquema de dosagem ideal não tenha sido identificado, o regime de dosagem que se segue demonstrou ser eficaz. As mulheres grávidas (com mais de 14 semanas de gestação) devem receber 500 mg/dia por via oral (100 mg cinco vezes ao dia) até o início do trabalho de parto. Durante o trabalho de parto e o parto, a zidovudina deve ser administrada por via intravenosa na dose de 2 mg/kg de peso corporal durante uma hora, seguida de perfusão intravenosa contínua de 1 mg/kg/h até o cordão umbilical ser grampeado.

Os recém-nascidos devem receber 2 mg/kg de peso corporal por via oral a cada 6 horas, com início nas 12 horas após o nascimento e continuação até às 6 semanas de idade (por ex., um recém-nascido de 3 kg exigiria uma dose de 0,6 ml de solução oral a cada 6 horas).

Devido aos pequenos volumes de solução oral necessários, devem ser tomadas precauções no cálculo das doses neonatais.

Lactentes incapazes de receber a dose oral devem receber zidovudina por via intravenosa a 1,5 mg/kg de peso corporal por perfusão durante 30 minutos a cada 6 horas. Em caso de cesariana planeada, a perfusão deve ser iniciada 4 horas antes da operação.

No caso de trabalho de parto falso, a perfusão de zidovudina deve ser interrompida e a administração oral reiniciada.

Ajustes de dose em doentes com reações adversas hematológicas:

Pode ser necessário reduzir a dose ou interromper a terapia de zidovudina solução oral em doentes cujo nível de hemoglobina esteja entre os 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) e 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou cuja contagem de neutrófilos esteja entre 0,75 x 10⁹/l e 1,0 x 10⁹/l (ver 4.3 Contraindicações e 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)

Posologia no idoso:

A farmacocinética da zidovudina não foi estudada em doentes com idade superior a 65 anos, não estando disponível informação específica. No entanto, uma vez que se recomenda atenção especial neste grupo etário devido a alterações relacionadas com a idade tais como diminuição da função renal e alterações nos parâmetros hematológicos, é aconselhável a monitorização apropriada destes doentes, antes e durante a utilização de Zidovudina Solução Oral.

Posologia no compromisso renal:

Em doentes com compromisso renal grave, a depuração aparente da zidovudina após a administração oral de zidovudina foi de aproximadamente 50% da relatada em indivíduos saudáveis com função renal normal. Por isso, recomenda-se uma redução da dose para 300-400 mg por dia em doentes com compromisso renal grave, com depuração de creatinina •10 ml/min. Os parâmetros hematológicos e a resposta clínica podem influenciar a necessidade de ajuste posológico subsequente. A hemodiálise e a diálise peritoneal não têm efeito significativo na eliminação da zidovudina, no entanto a eliminação do metabolito glucuronídeo é aumentada.

Posologia no compromisso hepático:

A informação obtida em doentes com cirrose sugere que poderá ocorrer acumulação da zidovudina em doentes com compromisso hepático, devido à diminuição da glucuronidação. Poderão ser necessárias reduções da dose, no entanto, devido à grande variabilidade na exposição à zidovudina em doentes com doença hepática moderada a grave, não são possíveis recomendações precisas. Se não for possível a monitorização dos níveis plasmáticos de zidovudina, deve proceder-se à monitorização clínica de sinais de intolerância, tais como o desenvolvimento de reações adversas hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia), e reduzir a dose e/ou aumentar o intervalo entre as doses, conforme apropriado

4.3 Contraindicações:

Zidovudina solução oral é contraindicada em doentes com hipersensibilidade conhecida à zidovudina ou a qualquer um dos componentes da formulação.

Zidovudina solução oral não deve ser administrada a doentes com contagens de neutrófilos anormalmente baixas (menos de 0,75 x 10⁹/litro) ou níveis de hemoglobina anormalmente baixos (menos de 7,5 g/decilitro ou 4,65 mmol/litro).

Zidovudina solução oral é contraindicada em recém-nascidos com hiperbilirrubinemia que requerem tratamento além da fototerapia ou com aumento dos níveis de transaminases acima de cinco vezes o limite superior do normal.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Zidovudina solução oral não é uma cura para a infecção pelo VIH e os doentes permanecem em risco de desenvolver doenças associadas à depressão imunológica, incluindo infeções oportunistas e neoplasias. Embora tenha demonstrado reduzir os riscos de infeções oportunistas, os dados sobre o desenvolvimento de

neoplasias, incluindo linfomas, são limitados. Os dados disponíveis sobre doentes tratados para doença de VIH avançada indicam que o risco de desenvolvimento de linfoma é consistente com o observado em doentes não tratados. Em doentes com doença de VIH precoce sob tratamento de longa duração, o risco de desenvolvimento de linfoma é desconhecido.

Zidovudina solução oral deve ser administrada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com infeção pelo VIH ou SIDA. Um procedimento de tratamento adequado requer acesso a instalações adequadas, por ex. para a realização de investigações de monitorização hematológica, incluindo determinação da carga viral, linfócitos CD4 e para a realização de transfusões de sangue, caso necessário.

A utilização concomitante de rifampicina, ribavirina ou estavudina com zidovudina deve ser evitada (ver a secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

Reações adversas hematológicas: Nos doentes em tratamento com Zidovudina Solução Oral pode ocorrer anemia (geralmente não observada antes de 6 semanas de terapêutica, podendo, ocasionalmente, ocorrer mais cedo), neutropenia (geralmente não observada antes de 4 semanas de terapêutica, podendo, ocasionalmente, ocorrer mais cedo) e leucopenia (geralmente secundária à neutropenia). Estas reações ocorreram mais frequentemente com as doses mais elevadas (1200-1500 mg por dia) e nos doentes com as reservas da medula óssea diminuídas antes do início do tratamento, particularmente com infeção por VIH avançada.

Os parâmetros hematológicos devem ser cuidadosamente monitorizados. Em doentes com infeção por VIH sintomática avançada, recomenda-se a realização de análises sanguíneas pelo menos de 2 em 2 semanas durante os primeiros três meses de terapêutica e pelo menos mensalmente, findo este período. Em doentes com doença VIH precoce (onde as reservas de medula óssea são geralmente boas), as reações adversas hematológicas são pouco frequentes. Dependendo do estado geral do doente, as análises sanguíneas poderão ser efetuadas com menos frequência, por ex. mensalmente ou de 3 em 3 meses.

Caso as concentrações de hemoglobina desçam para valores entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) e 9 g/dl (5,59 mmol/l), ou caso a contagem de neutrófilos desça para valores entre $0,75 \times 10^9/l$ e $1,0 \times 10^9/l$, pode reduzir-se a posologia diária até evidência de recuperação da medula óssea; alternativamente, pode proceder-se a uma breve interrupção (2-4 semanas) do tratamento com Zidovudina Solução Oral para melhorar a recuperação. A recuperação da medula óssea ocorre, usualmente, em 2 semanas, período após o qual se pode recomeçar o tratamento com doses baixas de Zidovudina Solução Oral. Em doentes com anemia significativa, os ajustes da dose não eliminam a necessidade de transfusões (ver secção 4.3 Contraindicações).

Acidose láctica: A acidose láctica, geralmente associada a hepatomegalia e esteatose hepática, tem sido notificada com o uso de análogos nucleosídeos. Os primeiros sintomas (hiperlactatemia sintomática) incluem sintomas digestivos benignos (náuseas, vômitos e dor abdominal), mal-estar inespecífico, perda de apetite, perda de peso, sintomas respiratórios (respiração rápida e/ou profunda) ou neurológicos (incluindo fraqueza motora).

A acidose láctica tem alta mortalidade e pode estar associada a pancreatite, falência hepática ou falência renal. A acidose láctica geralmente ocorreu após alguns ou vários meses de tratamento.

O tratamento com análogos nucleosídeos deve ser interrompido no contexto de hiperlactatemia sintomática e acidose metabólica/láctica, hepatomegalia progressiva ou aumento rápido dos níveis de aminotransferase. Deve ser exercida cautela ao administrar análogos nucleosídeos a qualquer doente (particularmente mulheres obesas) com hepatomegalia, hepatite ou outros fatores de risco conhecidos para doença hepática e esteatose hepática (incluindo certos medicamentos e álcool). Os doentes com infeção conjunta de hepatite C e tratados com interferão alfa e ribavirina podem constituir um risco especial.

Os doentes com risco aumentado devem ser acompanhados de perto.

Toxicidade mitocondrial: Os análogos nucleosídeos e nucleotídeos foram demonstrados *in vitro* e *in vivo* de causar um grau variável de dano mitocondrial. Ocorreram notificações de disfunção mitocondrial em bebés VIH negativos sob exposição *in utero* e/ou pós-natal a análogos nucleosídeos. Os principais eventos adversos notificados são doenças hematológicas (anemia, neutropenia), doenças metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes eventos são muitas vezes transitórios. Foram notificadas algumas doenças neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsão, comportamento anormal). Atualmente, desconhece-se se as doenças neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos nucleosídeos ou nucleotídeos, mesmo que sejam crianças VIH-negativas, devem ter acompanhamento clínico e laboratorial e devem ser investigadas para possível disfunção mitocondrial em caso de sinais ou sintomas relevantes. Estes achados não afetam as recomendações nacionais atuais da utilização de terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do VIH.

Lipodistrofia: A associação de terapia antirretroviral tem sido associada à redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes com VIH. A consequência a longo prazo destes eventos são atualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de uma ligação entre a lipomatose visceral e os IPs e a lipotrofia e os INTRs. Um risco maior de lipodistrofia tem sido associado a fatores individuais, tais como a idade avançada, e a fatores relacionados a medicamentos, tais como maior duração do tratamento antirretroviral e doenças metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve-se considerar a medição dos lípidos e da glicemia sérica em jejum. Os desequilíbrios lipídicos devem ser tratados conforme clinicamente apropriado (ver a secção 4.8 Efeitos indesejáveis).

Doença hepática: A segurança e a eficácia de zidovudina não foram estabelecidas em doentes com doenças hepáticas subjacentes significativas.

Os doentes com hepatite crónica B ou C e tratados com a terapia antirretroviral de combinação apresentam risco aumentado de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapia antiviral concomitante para a hepatite B ou C, consulte as informações relevantes do produto para esses medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, têm uma frequência aumentada de anormalidades da função hepática durante a terapia antirretroviral de associação e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, tem de ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento, apropriado (ver a secção 4.2)

Os doentes devem ser advertidos sobre a utilização concomitante de medicamentos autoadministrados (ver 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

Os doentes devem ser informados de que a terapia com zidovudina solução oral não provou prevenir a transmissão do VIH a outras pessoas por contato sexual ou contaminação sanguínea.

Uso Geriátrico e em Doentes com Compromisso Hepático ou Renal: Ver 4.2 Posologia e modo de administração.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação:

Os dados limitados sugerem que a coadministração de zidovudina com rifampicina diminui a AUC (área sob a curva de concentração plasmática) da zidovudina em $48\% \pm 34\%$. Isto pode resultar na perda parcial ou total da eficácia da zidovudina (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

In vitro, a zidovudina em combinação com ribavirina ou estavudina são antagonistas. A utilização concomitante de ribavirina ou estavudina com zidovudina deve ser evitada (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

A probenecida aumenta a AUC da zidovudina em 106% (intervalo de 100 a 170%). Os doentes que recebem ambas os fármacos devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade hematológica.

Foi observado um aumento modesto na C_{max} (28%) da zidovudina quando administrada com lamivudina, porém a exposição global (AUC) não foi significativamente alterada. A zidovudina não tem efeito na farmacocinética da lamivudina.

Foram relatados níveis sanguíneos de fenitoína baixos em alguns doentes administrados com zidovudina solução oral, enquanto em um doente foi observado um nível elevado. Estas observações sugerem que os níveis de fenitoína devem ser cuidadosamente monitorizados em doentes a receber ambos os fármacos.

Num estudo farmacocinético, a administração conjunta de zidovudina e atovaquona mostrou uma diminuição na depuração da zidovudina após a administração oral, levando a um aumento de $35\% \pm 23\%$ na AUC plasmática da zidovudina. Uma vez que os dados disponíveis são limitados, não se sabe o significado clínico desta observação.

O ácido valpróico, fluconazol ou a metadona, quando coadministrados com zidovudina, demonstraram aumentar a AUC com uma diminuição correspondente na sua depuração. Uma vez que os dados disponíveis são limitados, o significado clínico destas não é claro, mas se a zidovudina for utilizada concomitantemente

com o ácido valpróico, fluconazol ou a metadona, os doentes devem ser monitorizados de perto quanto à potencial toxicidade da zidovudina.

O tratamento concomitante, especialmente a terapia aguda, com medicamentos potencialmente nefrotóxicos ou mielossupressores (por ex., pentamidina sistêmica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferão, vincristina, vinblastina e doxorubicina) também pode aumentar o risco de reações adversas à zidovudina. Se a terapia concomitante com qualquer um destes medicamentos for necessária, deve ser exercida cautela extraordinária na monitorização da função renal e dos parâmetros hematológicos e, se necessário, a posologia de um ou mais agentes deve ser diminuída.

Uma vez que alguns doentes administrados com zidovudina podem continuar a apresentar infecções oportunistas, deve ser considerada a utilização concomitante de terapia antimicrobiana profilática. Esta profilaxia incluiu cotrimoxazol, pentamidina em aerossol, pirimetamina e aciclovir. Os dados limitados dos ensaios clínicos não indicam um risco significativamente aumentado de reações adversas à zidovudina com estes medicamentos nas doses utilizadas em profilaxia. Os comprimidos de claritromicina reduzem a absorção da zidovudina.

4.6 Gravidez e lactação

Gravidez:

A utilização de zidovudina solução oral em mulheres grávidas com mais de 14 semanas de gestação, com o tratamento subsequente de seus recém-nascidos, demonstrou reduzir significativamente a taxa de transmissão materno-fetal do VIH com base nas culturas virais em bebês.

Os resultados do principal estudo norte-americano controlado por placebo indicaram que a zidovudina reduziu a transmissão materno-fetal em aproximadamente 70%. Neste estudo, as mulheres grávidas tinham contagens de células CD4 de 200 a 1818/mm³ (mediana no grupo tratado 560/mm³) e iniciaram o tratamento entre as 14 e as 34 semanas de gestação e não tinham indicações clínicas para terapia com zidovudina; os seus recém-nascidos receberam zidovudina até as 6 semanas de idade.

Uma decisão para reduzir o risco de transmissão materna do VIH deve basear-se no equilíbrio entre os potenciais benefícios e os potenciais riscos. As mulheres grávidas que estão a considerar utilizar zidovudina solução oral durante a gravidez para prevenir a transmissão do VIH para os seus bebês, devem ser informadas de que a transmissão ainda pode ocorrer em alguns casos, apesar da terapia.

A eficácia da zidovudina na redução da transmissão materno-fetal em mulheres com tratamento previamente prolongado com zidovudina ou outros agentes antirretrovirais ou em mulheres infetadas com estirpes de VIH com sensibilidade reduzida à zidovudina é desconhecida. Desconhece-se se existem consequências a longo prazo da exposição *in utero* e infantil à zidovudina.

Com base nos resultados de carcinogenicidade/mutagenicidade animal, não pode ser excluído um risco carcinogénico para o ser humano (ver 5.3 Dados de segurança pré-clínica). A relevância destes achados para lactentes infetados e não infetados expostos à zidovudina é desconhecida. No entanto, as mulheres grávidas que consideram utilizar zidovudina solução oral durante a gravidez, devem ser informadas sobre estas observações.

Uma vez que os dados sobre a utilização geral de zidovudina solução oral durante a gravidez são limitados, a zidovudina solução oral só deve ser utilizada antes da 14^a semana de gestação, quando o potencial benefício para a mãe e o feto supera os riscos. Estudos em fêmeas de rato e coelho gestantes que receberam zidovudina por via oral em níveis de dosagem de até 450 e 500 mg/kg/dia, respetivamente, durante o período principal da organogénese, não revelaram evidência de teratogenicidade. Houve, entretanto, um aumento estatisticamente significativo nas reabsorções fetais em fêmeas de rato que receberam 150 a 450 mg/kg/dia e em fêmeas de coelho que receberam 500 mg/kg/dia.

Um estudo separado, relatado posteriormente, descobriu que ratos que receberam uma dosagem de 3000 mg/kg/dia, que é muito próxima da dose letal mediana oral (3683 mg/kg), causaram toxicidade materna marcante e um aumento na incidência de malformações fetais. Neste estudo não foram observadas evidências de teratogenicidade nas dosagens mais baixas testadas (600 mg/kg/dia ou menos).

Fertilidade:

A zidovudina não prejudicou a fertilidade masculina ou feminina em ratos que receberam doses orais de até 450 mg/kg/dia. Não existem dados sobre o efeito de zidovudina solução oral na fertilidade feminina. Em homens, zidovudina solução oral não demonstrou afetar a contagem, morfologia ou motilidade dos espermatozoides.

Lactação:

Os especialistas em saúde recomendam que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem o seus bebês de forma a evitar a transmissão do VIH. Após a administração de uma dose única de 200 mg de zidovudina a mulheres infetadas pelo VIH, a concentração média de zidovudina foi semelhante no leite humano e no soro. Portanto, uma vez que o fármaco e o vírus passam para o leite materno, recomenda-se que as mães que tomam zidovudina solução oral não amamentem os seus bebês.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem estudos sobre o efeito de Zidovudina Solução Oral sobre a capacidade de conduzir ou operar máquinas. Apesar de não ser previsível um efeito prejudicial sobre estas atividades, com base na farmacologia da zidovudina. No entanto, dever-se-á ter em conta o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de Zidovudina Solução Oral quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de reações adversas parece ser semelhante em adultos e crianças. As reações adversas mais graves incluem anemia (com eventual necessidade de transfusão), neutropenia e leucopenia. Estas reações foram mais frequentes com doses elevadas (1200-1500 mg por dia), em doentes com infeção por VIH avançada (especialmente quando existe uma pobre reserva da medula óssea antes do tratamento) e, em particular, em doentes com contagem de células CD4 inferior a 100/mm³. Poderá ser necessária a redução da dose ou a interrupção da terapêutica (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

A incidência de neutropenia também aumentou naqueles doentes cujas contagens de neutrófilos, níveis de hemoglobina e níveis séricos de vitamina B12 estavam baixos no início da terapia com zidovudina solução oral.

Foram notificados casos de acidose láctica, geralmente associados a hepatomegalia e esteatose hepática, com a utilização de análogos nucleosídeos (ver a Secção 4.4 Advertências e Precauções Especiais de Utilização).

A terapia antirretroviral combinada tem sido associada à redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes com VIH, incluindo perda de gordura subcutânea periférica e facial, aumento da gordura intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (bossa de búfalo).

A terapia antirretroviral combinada tem sido associada a anomalias metabólicas, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia (ver a secção 4.4 Advertências e Precauções Especiais de Utilização).

Foram notificados os eventos que seguem, em doentes tratados com zidovudina solução oral. Estes também podem ocorrer como parte do processo da doença subjacente ou em associação com outros medicamentos utilizados no tratamento da doença pelo VIH. A relação entre estes eventos e a utilização de zidovudina solução oral é, portanto, difícil de avaliar, especialmente nas situações medicamente complicadas que caracterizam a doença de VIH avançada. Pode se justificar uma redução da dose ou suspensão da terapia com zidovudina solução no tratamento destas condições.

Os eventos adversos considerados pelo menos possivelmente relacionados ao tratamento são apresentados abaixo por sistema corporal, classe de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como Muito frequentes (superior a 10%), Frequentes (1 - 10%), Pouco frequentes (0,1-1%), Raros (0,01-0,1%) e Muito raros (menor que 0,01%).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: Anemia, neutropenia e leucopenia

Pouco frequentes: trombocitopenia, pancitopenia com hipoplasia da medula óssea,

Raros: Aplasia pura das células vermelhas

Muito raros: Anemia aplástica

Doenças do metabolismo e da nutrição

Raros: anorexia, acidose láctica na ausência de hipoxemia

Perturbações do foro psiquiátrico

Raros: Ansiedade e depressão

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Frequentes: Tonturas

Raros: insônia,, parestesia,, sonolência, perda de acuidade mental, Convulsões

Cardiopatias

Raros: Cardiomiopatia

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: Dispneia

Raros: Tosse

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: Náuseas

Frequentes: Vômitos, dor abdominal e diarreia

Pouco frequentes: Flatulência

Raros: Pigmentação da mucosa oral, alteração do paladar e dispepsia, Pancreatite

Afeções hepatobiliares

Frequentes: Aumento dos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas e da bilirrubina

Raros: Distúrbios hepáticos, tais como hepatomegalia grave com esteatose

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Erupções cutâneas e prurido

Raros: Pigmentação da pele e unhas, urticária e sudação

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Mialgia

Pouco frequentes: Miopatia

Doenças renais e urinárias

Raros: Poliúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Raros: Ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Mal-estar

Pouco frequentes: Febre e dor generalizada, astenia

Raros: arrepios, dor torácica e síndrome semelhante à gripe,

A informação disponível de estudos controlados por placebo, e de ensaios abertos, indica que a incidência de náuseas e de outras reações adversas observadas a nível clínico frequentemente reportadas diminui consistentemente durante as primeiras semanas de terapêutica com zidovudina.

Reações adversas com zidovudina solução oral na prevenção da transmissão materno-fetal:

Num ensaio controlado por placebo, as reações adversas globais observadas a nível clínico e as alterações dos testes laboratoriais foram semelhantes no grupo tratado com zidovudina e no grupo placebo. No entanto, o grupo tratado com zidovudina apresentou tendência para anemia ligeira a moderada geralmente antes do parto.

No mesmo ensaio, as concentrações de hemoglobina dos lactentes tratados com Zidovudina Solução Oral para esta indicação terapêutica, foram ligeiramente inferiores às dos lactentes do grupo placebo, no entanto, não foi necessária transfusão. A anemia foi resolvida até às 6 semanas seguintes à interrupção da terapêutica com Zidovudina Solução Oral. As restantes reações adversas observadas a nível clínico e as alterações dos testes laboratoriais foram similares nos grupos de Zidovudina Solução Oral e de placebo. Desconhece-se se a exposição *in utero* e de lactentes ao Zidovudina Solução Oral terá qualquer consequência a longo prazo.

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais:

Não foram identificados sinais ou sintomas específicos após a sobredosagem aguda com zidovudina, exceto aqueles apresentados como efeitos indesejáveis, tais como fadiga, dor de cabeça, vômitos e relatos ocasionais de doenças hematológicas. Na sequência de um relato em que um doente tomou uma quantidade não especificada de zidovudina com níveis séricos consistentes com uma sobredosagem superior a 17 gramas, não foram identificadas sequelas clínicas, bioquímicas ou hematológicas de curto prazo.

Tratamento:

Os doentes devem ser cuidadosamente observados quanto à evidência de toxicidade (ver 4.8 Efeitos indesejáveis) e receber a terapêutica de suporte necessária. A hemodiálise e a diálise peritoneal parecem ter um efeito limitado na eliminação da zidovudina, mas aumentam a eliminação do metabolito glucuronídeo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico – Análogos nucleosídeos – código ATC J05A F01

Mecanismo de ação:

A zidovudina é um fármaco antivírico com elevada atividade *in vitro* contra os retrovírus, incluindo o VIH.

A zidovudina é fosforilada no derivado monofosfato (MP) por ação da timidina-cinase celular em ambas as células infetadas e não infetadas. A subsequente fosforilação da zidovudina-MP a difosfato (DP), e, posteriormente, a trifosfato (TP) é catalisada, respetivamente, pela timidilato-cinase celular e por cinases não-específicas. A zidovudina-TP atua como um inibidor e como um substrato para a transcriptase reversa vírica. A formação do ADN provírico é bloqueada pela incorporação da zidovudina-MP na cadeia e subsequente terminação da cadeia. A competição da zidovudina-TP pela transcriptase reversa do VIH é aproximadamente 100 vezes superior à competição pela ADN alfa-polimerase celular.

Virologia clínica:

Continua em investigação a relação entre a suscetibilidade *in vitro* do VIH à zidovudina e a resposta clínica à terapêutica. Os testes de sensibilidade *in vitro* não foram padronizados e, deste modo, os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos. Foi referida diminuição da sensibilidade *in vitro* à zidovudina em isolados de VIH obtidos de doentes sujeitos a tratamento prolongado com zidovudina. A informação disponível sugere que a frequência e grau de diminuição da sensibilidade *in vitro* é significativamente menor na infeção por VIH precoce do que na infeção por VIH avançada.

O desenvolvimento de estirpes resistentes à zidovudina, com consequente diminuição da sensibilidade a este fármaco, limita os benefícios clínicos da zidovudina em monoterapia. Nos ensaios clínicos realizados, os dados de pontos de referência clínicos indicam que a zidovudina, particularmente em associação com lamivudina, e também com didanosina ou zalcitabina permite uma diminuição significativa no risco de progressão da doença e mortalidade. A administração de um inibidor da protease na associação de zidovudina e lamivudina mostrou exercer um benefício adicional, retardando a progressão da doença e melhorando a sobrevivência, comparativamente à dupla associação por si só.

Está em investigação a eficácia antivírica *in vitro*, de associações de fármacos antirretrovíricos. Os ensaios clínicos e os estudos realizados *in vitro* da zidovudina, em associação com lamivudina, sugerem que os isolados víricos resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a este fármaco quando adquirem simultaneamente resistência à lamivudina. Além disso, existe evidência clínica de que esta associação retarda o desenvolvimento de resistência à zidovudina em doentes sem terapêutica antirretrovírica prévia.

Em alguns estudos *in vitro* a zidovudina demonstrou atuar de forma aditiva ou sinérgica com vários agentes anti-VIH, tais como a lamivudina, didanosina e o interferão-alfa, inibindo a replicação do VIH em cultura celular. No entanto, os estudos *in vitro* com combinações triplas de análogos de nucleosídeos ou dois análogos de nucleosídeos e um inibidor de protease demonstraram ser mais eficazes na inibição dos efeitos citopáticos induzidos pelo VIH-1 do que uma ou duas combinações de fármacos.

A resistência aos análogos da timidina (um dos quais é a zidovudina) está já bem caracterizada e é conferida pela acumulação gradual de até 6 mutações específicas nos codões 41, 67, 70, 210, 215 e 219 da transcriptase reversa do VIH. Os vírus adquirem resistência fenotípica aos análogos da timidina através da combinação de mutações nos codões 41 e 215 ou por acumulação de, pelo menos, 4 das 6 mutações.

Estas mutações nos análogos da timidina por si só não causam resistência cruzada elevada a qualquer dos outros nucleosídeos, permitindo a utilização subsequente de qualquer outro inibidor da transcriptase reversa aprovado.

Dois padrões de mutações que conferem resistência a vários fármacos, um caracterizado por mutações nos codões 62, 75, 77, 116 e 151 da transcriptase reversa do VIH, o outro envolvendo a mutação T69S e um par de 6 bases inserido na mesma posição, resultam em resistência fenotípica ao AZT bem como a outros inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa aprovados. Qualquer um destes padrões de mutações de resistência a multinucleosídeos limita significativamente futuras opções terapêuticas.

No ensaio ACTG076 realizado nos E.U.A., zidovudina demonstrou ser eficaz na redução da taxa de transmissão materno-fetal do VIH-1 (taxa de infeção de 23% para o placebo versus 8% para a zidovudina), quando administrado (100 mg cinco vezes por dia) a mulheres grávidas VIH-positivas (a partir das 14-34 semanas de gestação) e aos seus filhos recém-nascidos (2 mg/kg de 6 em 6 horas) até às 6 semanas de idade. No estudo de curta duração 1998 Thailand CDC, a administração apenas de terapêutica por via oral com zidovudina (300 mg duas vezes por dia), da 36ª semana de gestação até ao parto, diminuiu também a taxa de transmissão materno-fetal do VIH (19% de taxa de infeção com o placebo versus 9% com a zidovudina). Estes resultados e os resultados de um estudo publicado comparando regimes terapêuticos com zidovudina na prevenção da transmissão de VIH materno-fetal demonstraram que tratamentos maternos curtos (a partir da 36ª semana de gestação) eram menos eficazes do que tratamentos maternos prolongados (a partir da 14ª-34ª semanas de gestação) na redução da transmissão de VIH perinatal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética em adultos :

A zidovudina é bem absorvida a nível intestinal, tendo apresentado uma biodisponibilidade de 60-70% para todas as doses estudadas. Um estudo de bioequivalência realizado em 16 doentes a tomar comprimidos de 300 mg de zidovudina, 2 vezes por dia, obtiveram-se valores médios no estado estacionário (CV%), para a concentração plasmática máxima (C_{ssmax}), concentração plasmática mínima (C_{ssmin}) e AUC de 8,57 (54%) microMolar (2,29 µg/ml), 0,08 (96%) microMolar (0,02 µg/ml) e 8,39 (40%) h*microMolar (2,24 h*µg/ml), respetivamente.

A depuração renal da zidovudina é significativamente superior à depuração da creatinina sugerindo a ocorrência de secreção tubular significativa.

A zidovudina é principalmente eliminada por conjugação hepática, formando um metabolito glucoronado inactivo. O 5'-glucuronido é o principal metabolito da zidovudina tanto no plasma como na urina, representando cerca de 50-80% da dose administrada que é eliminada por excreção renal. A 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT) foi identificada como sendo um metabolito da zidovudina após administração intravenosa.

Existem dados limitados sobre a farmacocinética da zidovudina em doentes com compromisso renal ou hepática. (ver 4.2 Posologia e modo de administração). Não estão disponíveis dados específicos sobre a farmacocinética da zidovudina nos idosos.

Farmacocinética em crianças:

Em crianças com idade superior a 5-6 meses, o perfil farmacocinético da zidovudina é similar ao dos adultos. A zidovudina é bem absorvida a nível intestinal, tendo apresentado uma biodisponibilidade de 60-74% para todas as doses estudadas (com a média de 65%). As C_{ssmax} obtidas após administração de zidovudina em doses de 120 mg e 180 mg/m² de área corporal foram de 4,45 µM (1,19 µg/ml) e 7,7 µM (2,06 µg/ml), respectivamente. Após administração de doses de 180 mg/m², 4 vezes por dia, na criança, obteve-se uma exposição sistémica (AUC para 24 horas foi de 40,0 h.µM ou 10,7 h.µg/ml) semelhante à obtida no adulto após administração de doses de 200 mg, 6 vezes por dia (40,7 h.µM ou 10,9 h.µg/ml). O metabolito principal é 5'-glucuronido.

A depuração renal da zidovudina é muito superior à depuração da creatinina sugerindo a ocorrência de secreção tubular significativa.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em recém-nascidos e em crianças jovens indicam diminuição da glucuronidação da zidovudina em lactentes de idade inferior a 14 dias, com consequente aumento da biodisponibilidade, diminuição da depuração e prolongamento do tempo de semi-vida. Após este período, a farmacocinética parece ser semelhante à observada no adulto.

Farmacocinética na gravidez:

A farmacocinética da zidovudina foi investigada num estudo englobando 8 mulheres durante o terceiro trimestre de gravidez. Não houve evidência de acumulação do fármaco com a progressão da gravidez, tendo sido obtidos parâmetros farmacocinéticos semelhantes aos da mulher adulta não grávida. No parto, as concentrações plasmáticas de zidovudina obtidas nos recém-nascidos foram semelhantes às obtidas no plasma materno, facto este consistente com a transferência passiva da zidovudina através da placenta.

Distribuição:

Em adultos, foi obtido um valor médio de, aproximadamente, 0,5 para a razão das concentrações de zidovudina no líquido cefalorraquidiano/plasma, 2-4 horas após administração. Os dados indicam que a zidovudina atravessa a placenta e é detetada no líquido amniótico e no sangue fetal. A zidovudina foi também detetada no sêmen e no leite materno.

Na criança, o valor médio obtido para a razão das concentrações de zidovudina no líquido cefalorraquidiano/plasma variou entre 0,52-0,85, cerca de 0,5 a 4 horas após administração oral. A ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (34 a 38%), pelo que não se prevêem interações envolvendo deslocação dos sítios de ligação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Mutagenicidade:

O teste de Ames não evidenciou potencial mutagénico. No entanto, a zidovudina foi ligeiramente mutagénica num ensaio em células de linfoma de ratinho, tendo sido obtidos resultados positivos num ensaio de transformação celular *in vitro*. Foram observados efeitos clastogénicos num estudo *in vitro* com linfócitos humanos e no teste de formação de micronúcleos *in vivo* após administração oral reiterada no rato e no ratinho. Num estudo citogenético *in vivo* no rato, não se

observaram danos nos cromossomas. Num estudo realizado em linfócitos do sangue periférico de 11 doentes com SIDA, ocorreu fragmentação cromossómica com maior frequência nos doentes que tomaram zidovudina do que nos que não tomaram. Um estudo piloto demonstrou que a zidovudina é incorporada no ADN nuclear dos leucócitos dos adultos, incluindo mulheres grávidas a tomarem zidovudina no tratamento da infeção por VIH-1 ou na prevenção da transmissão do vírus da mãe para o filho. A zidovudina foi também incorporada no ADN a partir dos leucócitos do cordão umbilical dos recém-nascidos de mães tratadas com zidovudina. Desconhece-se o significado clínico destes resultados.

Carcinogenicidade:

Em estudos de carcinogenicidade após administração oral no rato e ratinho fêmea, a zidovudina induziu o aparecimento tardio de tumores do epitélio vaginal. Num estudo subsequente de carcinogenicidade intravaginal, confirmou-se a hipótese de que os tumores observados resultaram da exposição local a longo prazo do epitélio vaginal dos roedores a concentrações elevadas de zidovudina excretada na urina, sob a forma não metabolizada. Não foram observados outros tumores relacionados com o fármaco em ambas as espécies, para qualquer dos sexos.

Adicionalmente, foram realizados dois estudos de carcinogenicidade transplacentar no ratinho fêmea. Num dos estudos, efectuado pelo US National Cancer Institute, foram administradas doses máximas toleradas de zidovudina a ratinhas grávidas, do 12º ao 18º dia de gestação. Um ano após o nascimento, observou-se um aumento na incidência de tumores a nível pulmonar, hepático e do aparelho reprodutor feminino na ninhada que tinha sido exposta à dose mais elevada (420 mg/kg de peso corporal).

No outro estudo, a zidovudina foi administrada em doses até 40 mg/kg durante 24 meses, com início no 10º dia de gestação. As ocorrências relacionadas com o tratamento limitaram-se a tumores do epitélio vaginal de aparecimento tardio, com incidência e tempo de aparecimento semelhantes aos obtidos no estudo padrão de carcinogenicidade oral acima referido. Neste segundo estudo não foi, portanto, obtida evidência de que a zidovudina possa actuar como um agente carcinogénico transplacentar.

Pode concluir-se que os resultados de carcinogenicidade transplacentar obtidos no primeiro estudo representaram um risco hipotético, enquanto a diminuição do risco de transmissão materno-fetal do VIH à criança não infectada pela administração de zidovudina durante a gravidez foi já bem provada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Sacarose, glicerina, ácido cítrico, benzoato de sódio, aroma de morango e água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

24 meses

Após a primeira abertura do recipiente: 30 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 30°C. Manter o frasco bem fechado. Conservar o frasco na embalagem externa original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco opaco de polietileno de alta densidade, contendo 240 ml de solução oral, com tampa de plástico e forro de polietileno. Estão incluídas na embalagem uma seringa de dosagem oral juntamente com o adaptador.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Sem requisitos especiais

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:



AUROBINDO

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, Índia.

8 DATA DE REVISÃO DO TEXTO: 21.03.2016

NDC 65862-048-24

N.º de Reg. Botsuana:	BOT 0700905
N.º de Reg. NAFDAC:	04-8376
N.º de Reg. Tanzânia:	TAN 06, 248 J05A AUR
Zâmbia Reg. N.º.:	127/033
N.º de Reg. Rwanda:	FDA-HMP-MA-0217

POM

INFORMAÇÃO PARA O PACIENTE
“Zidovudina Solução Oral USP 50 mg/5 ml
Rx Apenas”

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento.

- Conserve este folheto, pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico
- Este medicamento foi receitado apenas para si e não deve dá-lo a outros. Pode ser-lhes prejudicial, mesmo que os sintomas de doença sejam os mesmos que os seus.

Neste folheto:

1. O que é Zidovudina solução oral e para que é utilizado?
2. Questões que deve colocar a si próprio antes de tomar zidovudina solução oral
3. Como tomar zidovudina solução oral?
4. Possíveis efeitos secundários de zidovudina solução oral
5. Conservação da zidovudina solução oral
6. Outras informações

Zidovudina Solução Oral USP 50 mg/5 ml

Zidovudina solução oral é um líquido incolor a amarelo-pálido, com sabor a morango, contendo 50 mg da substância ativa zidovudina por 5 ml. Zidovudina solução oral também contém alguns ingredientes inativos. Estes são sacarose, glicerina, ácido cítrico, benzoato de sódio, aroma de morango e água purificada. Zidovudina solução oral é apresentada em garrafas de 240 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado de Zidovudina solução oral:

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, Índia.

Zidovudina solução oral é fabricada por:

M/s Aurobindo Pharma Limited,
Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, Índia.
ZIP Code – 500 090

1. O que é zidovudina solução oral e para que é utilizado?

Zidovudina solução oral pertence a um grupo de medicamentos chamados antirretrovirais. É utilizado para atrasar a progressão do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos e crianças com infeção pelo VIH e naqueles que desenvolveram os sintomas da SIDA. Para compreender como funciona a zidovudina solução oral, ajuda saber como é que o VIH se multiplica no seu organismo.

O VIH reproduz-se entrando nas células CD4 (células importantes do seu sistema imunitário) e transforma-as em ‘mini-fábricas’ de produção de vírus que, por sua vez, infetam mais células. As células CD4 morrem quando são libertados novos vírus de VIH. Se este processo não for tratado, eventualmente irão sobrar poucas células CD4 para combater doenças e infeções - uma condição que geralmente leva à SIDA. Zidovudina solução oral não mata o VIH, mas atua ao entrar nas células CD4 infetadas com o vírus, ajudando a interromper a produção de novos vírus e o envio para outras células. Zidovudina solução oral ajuda, portanto, a preservar a sua capacidade de resistir às doenças, ajudando a prevenir o agravamento do sistema imunitário.

Zidovudina solução oral é utilizada para tratar o VIH em adultos e crianças. Normalmente é utilizado em conjunto com outros medicamentos similares, exceto no caso de gestantes VIH-positivas. No entanto, no caso de grávidas VIH-positivas, zidovudina solução oral pode ser administrada isoladamente (após a décima quarta semana de gravidez). Zidovudina solução oral é administrada durante a gravidez para ajudar a prevenir a transmissão do vírus de mãe para filho. Zidovudina solução oral também pode ser administrada ao recém-nascido durante 6 semanas após o nascimento.

2. Questões que deve colocar a si próprio antes de tomar zidovudina solução oral

- Você ou a sua criança têm alguma doença sanguínea, tal como anemia (contagem de glóbulos vermelhos baixa)?
- Você ou a sua criança têm problemas de fígado ou de rins?
- Você ou a sua criança já tiveram uma reação alérgica a zidovudina solução oral, a zidovudina, ou a qualquer outro componente?
- Você está grávida, a planejar engravidar ou a amamentar?

- Você ou a sua criança estão a tomar algum outro medicamento?
- O seu bebé recém-nascido tem icterícia?
- Você ou a sua criança tem uma reação hereditária ao açúcar da fruta (frutose), má absorção de glicose/galactose (síndrome de má absorção) ou intolerância hereditária à sacarose e isomaltose – isto porque este medicamento contém 2,16 g de sacarose por cada dose de 5 ml. Se a resposta for “SIM” para qualquer uma destas perguntas, e se ainda não as discutiu com o seu médico, volte a consultá-lo ANTES de iniciar o tratamento. Fale com o seu médico se tiver antecedentes de doença hepática. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com agentes antirretrovirais, estão em risco aumentado de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais e pode ser necessário análises de sangue para monitorizar a função hepática.

Zidovudina solução oral também contém os ingredientes que se seguem:

- O conservante benzoato de sódio, que pode causar irritação ligeira da pele, dos olhos e do revestimento da boca, garganta e intestino. Também pode aumentar o risco de icterícia em recém-nascidos.
- Glicerina, que pode ser prejudicial em doses altas. Pode causar dores de estômago e diarreia.

Gravidez

Se engravidar ou está a planejar engravidar, deve entrar em contato com seu médico para discutir os possíveis efeitos adversos e os benefícios, para si e para o seu filho, da sua terapia antirretroviral. Zidovudina solução oral pode ser tomada por grávidas VIH-positivas (após os primeiros três meses de gravidez) para reduzir o risco de transmissão do VIH ao feto. Zidovudina solução oral é administrada à mulher até e durante o trabalho de parto e é interrompida após o parto. Também é administrado ao recém-nascido nas primeiras seis semanas de vida. Se tomou zidovudina solução oral durante a gravidez, o seu médico pode solicitar consultas regulares para monitorizar o desenvolvimento da sua criança. Estas visitas podem incluir exames de sangue e outros testes de diagnóstico. Em crianças cuja mãe tomou análogos nucleosídeos e nucleotídeos durante a gravidez, o benefício da redução da probabilidade de infeção pelo VIH é maior do que o risco de sofrer efeitos secundários.

É importante pesar cuidadosamente o benefício de reduzir o risco de infeção pelo VIH contra a possibilidade desconhecida de o bebé apresentar efeitos secundários mais tarde na vida. Se estiver a tomar zidovudina solução oral para reduzir o risco de ter um bebé infetado, fale com o seu médico sobre quaisquer preocupações que possa ter.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar. Zidovudina solução oral é excretada no leite humano. Devido ao potencial de transmissão do VIH e ao potencial de reações adversas graves em lactentes, **as mães devem ser instruídas a não amamentar** se estiverem a receber Zidovudina solução oral.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zidovudina solução oral pode afetar sua capacidade de conduzir e operar máquinas. Contacte o seu médico se tiver alguma preocupação.

Posso tomar outros medicamentos enquanto estiver a tomar zidovudina solução oral

Como parte do seu tratamento, o seu médico pode recomendar-lhe outros medicamentos. Estes podem ser tomados juntamente com zidovudina solução oral, desde que o seu médico conheça a sua condição e quaisquer medicamentos que esteja a tomar.

Zidovudina solução oral pode interagir com certos medicamentos, o que pode agravar os efeitos secundários. É importante que informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos (pergunte ao seu médico se tiver dúvidas):

- Fenitoína, valproato de sódio
- Estavudina, ribavirina, ganciclovir, interferão
- Pirimetamina, dapsona, fluconazol, flucitosina
- Pentamidina, atovaquona, rifampicina, anfotericina, claritromicina, cotrimoxazol
- Probenecida, metadona
- Vincristina, vimblastina, doxorubicina

Em doentes que tomam suplementos vitamínicos, remédios fitoterápicos ou medicamentos homeopáticos, apenas foram observados alguns efeitos secundários; portanto, caso sinta algum benefício com estes, continue a tomá-los, mas mantenha o seu médico informado.

3. Como tomar zidovudina solução oral?

É importante tomar o medicamento da forma indicada pelo seu médico. Caso esqueça de tomar uma dose, não se preocupe. Simplesmente tome-a assim que se lembrar e continue como anteriormente. Se pensa que pode ter dificuldade

em lembrar-se de tomar o medicamento nos horários especificados, é uma boa ideia utilizar um temporizador de bolso ou alarme no relógio de pulso para avisar. Se tomar uma dose superior à prescrita, não é provável que lhe cause qualquer dano, mas deve informar o seu médico o mais rapidamente possível se isto acontecer.

Se outra pessoa tomar o seu medicamento por engano, informe o seu médico imediatamente.

Como seu medicamento controla e não cura sua condição, irá precisar de o tomar continuamente. Não deve interromper o tratamento a não ser que o seu médico indique para o fazer.

Lembre-se que o tratamento com zidovudina solução oral não reduz o risco de transmissão do VIH para outras pessoas por contato sexual ou transferência de sangue. Irá continuar a ser infeccioso enquanto estiver a tomar zidovudina solução oral.

A sua embalagem irá conter uma seringa doseadora oral com adaptador para tomar a dose exata de Zidovudina solução oral.

Para usar a seringa de administração oral fornecida com a embalagem para medir a sua dose, siga o procedimento abaixo.

1. Remover a tampa do frasco.
2. Empurre o adaptador na boca do frasco, enquanto segura o frasco com firmeza.
3. Inserir a seringa firmemente no adaptador.
4. Virar a garrafa ao contrário.
5. Puxar o êmbolo da seringa até que o volume correto seja retirado.
6. Vire o frasco para cima e remova a seringa do adaptador.
7. Volte a colocar e aperte a tampa da garrafa.
8. Administre a dose na boca colocando a ponta da seringa contra o interior da bochecha. Empurre lentamente o êmbolo, dando tempo para engolir. Esguichar com força para a parte de trás da garganta pode causar asfixia. Após a utilização, a seringa não deve ser deixada no frasco e deve ser lavada cuidadosamente com água limpa.

A dose prescrita varia de paciente para paciente e depende de vários fatores, incluindo o estágio da infeção. O seu médico decidirá a dosagem mais adequada para si.

Se tomar mais zidovudina solução oral do que deveria:

Se tomar uma dose superior à prescrita, não é provável que lhe cause qualquer dano, mas deve informar o seu médico o mais rapidamente possível se isto acontecer.

Caso se tenha esquecido de tomar zidovudina solução oral:

Caso esqueça de tomar uma dose, não se preocupe. Simplesmente tome-a assim que se lembrar e continue como anteriormente. Se pensa que pode ter dificuldade em lembrar-se de tomar a sua solução oral nos horários especificados, é uma boa ideia utilizar um temporizador de bolso ou alarme no relógio de pulso para avisar.

4. Possíveis efeitos secundários de zidovudina solução oral

Zidovudina solução oral é normalmente bem tolerada. Em doentes com infeção pelo VIH precoce, os efeitos secundários são menos frequentes do que em doentes com SIDA. No entanto, devido à forma como zidovudina solução oral atua, pode por vezes causar efeitos secundários. Se observar algum destes efeitos secundários, informe o seu médico.

- Mais frequentemente a produção de glóbulos vermelhos diminui, resultando em anemia. Se tal acontecer, os sintomas são cansaço e falta de ar.

Neste caso, é provável que o médico reduza a dose ou interrompa temporariamente o tratamento, geralmente entre duas e quatro semanas, para permitir que o sangue recupere. De forma menos frequente, a produção de um certo tipo de glóbulos brancos pode diminuir, o que pode tornar mais propenso a infeções. O seu médico pode querer realize análises de sangue pontualmente para verificar a contagem de células sanguíneas. Estes efeitos são geralmente reversíveis e é importante notar que, com as doses mais baixas de tratamento atualmente prescritas, a anemia é agora menos frequente do que quando a zidovudina solução oral foi introduzida pela primeira vez.

- Náuseas, vômitos, alterações na cor da pele do interior da boca, dor de estômago, azia, perda de apetite, diarreia e retenção de ar no estômago. Na grande maioria dos casos, todos estes efeitos desaparecem por conta própria após algumas semanas, um facto que vale a pena ter em mente caso os experiencie. Verifique com o seu médico se eles não desaparecem ou tornam-se angustiantes.
- Dor de cabeça, tonturas, formigueiro, incapacidade de concentração, convulsões, depressão, ansiedade e incapacidade de dormir.
- Falta de ar e tosse.
- Alterações na cor das unhas e da pele, erupção cutânea (vermelha, saliente ou com comichão) e sudorese.
- Doenças hepáticas, por ex., fígado aumentado, fígado gordo e icterícia.
- Inflamação do pâncreas o qual produz sucos digestivos e insulina.
- Podem desenvolver-se dores musculares.
- Sensação “semelhante à gripe”, febre, cansaço, calafrios, dor no peito,

aumento dos seios em doentes do sexo masculino, alterações do paladar, dores e aflições generalizados e urinar com maior frequência.

- Cardiomiopatia (doença do músculo cardíaco). Os sintomas podem incluir falta de ar, inchaço dos tornozelos ou líquido nos pulmões.
- Em algumas pessoas que tomam zidovudina solução oral, pode desenvolver-se uma doença rara, mas grave, chamada acidose láctica, juntamente com o aumento do tamanho do fígado. Esta é quando ocorre a acumulação de ácido láctico no corpo pode levar ao coma e, por vezes, pode ser potencialmente fatal. À medida que a condição se desenvolve, pode sentir dor de estômago, náusea (sensação de mal-estar), vômitos, problemas respiratórios ou dormência. Em casos graves, pode ocorrer inflamação do pâncreas, insuficiência hepática ou renal ou aumento de lactato no corpo. Se tem doença hepática ou se é uma mulher obesa (muito excesso de peso), corre um maior risco de desenvolver esta condição, que geralmente surge após alguns meses de tratamento.
- Pode ocorrer redistribuição, acumulação ou perda de gordura corporal em doentes a receber associação de terapia antirretroviral. A associação de terapia antirretroviral pode causar alterações na forma do corpo devido a alterações na distribuição de gordura. Estes podem incluir perda de gordura das pernas, braços e face, aumento da gordura abdominal (barriga) e outros órgãos internos, aumento das mamas e nódulos gordurosos na parte de trás do pescoço (“corcunda de búfalo”). Neste momento, a causa exata e os efeitos a longo prazo destas condições não são conhecidos. A associação de terapia antirretroviral também pode causar aumento de ácido láctico e açúcar no sangue, hiperlipemia (aumento de gorduras no sangue) e resistência à insulina. Contacte o seu médico se notar alterações na gordura corporal.

Informe o seu médico ou farmacêutico se observar quaisquer outros efeitos secundários do seu medicamento que não estejam aqui mencionados.

5. Conservação de zidovudina solução oral

Guarde o seu medicamento num local seguro. Conservar abaixo de 30°C. Conservar o frasco na embalagem externa original. Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não tome nenhum medicamento após o prazo de validade indicado na embalagem.

RECORDE-SE ESTE MEDICAMENTO FOI RECEITADO APENAS PARA SI. Nunca administre este medicamento a outros, pois pode ser-lhes prejudicial, mesmo que os sintomas de doença sejam os mesmos que os seus.

6. Outras informações

Se você observar algum efeito secundário com a utilização deste medicamento, por favor, notifique imediatamente através da internet para o seguinte endereço de e-mail: pharmacovigilance@aurobindo.com

Se você tiver dúvidas ou preocupações, ou quiser mais informações sobre zidovudina solução oral, consulte o seu médico. Este medicamento foi prescrito para a sua condição específica. Não use a zidovudina solução oral para outra condição.