CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Zidovir®

zidovudina

Solução Injetável 10,0 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Zidovir®
zidovudina

APRESENTAÇÃO
Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 20 mL de solução injetável 10 mg/mL

USO EM INFUSÃO INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:
Cada mL de solução injetável contém:
zidovudina.....10 mg
veículo estéril q.s.p.....1 mL
(Veículo: ácido clorídrico q.s.p. ajuste de pH, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES
A zidovudina é uma substância antivirótica sistêmica e está indicada como fármaco preferencial no tratamento de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e também com o complexo relacionado com a síndrome de imunodeficiência adquirida, causados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), também conhecido como HTLV-III, LAV ou ARV.
Estes pacientes devem ter histórico confirmado citologicamente de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (pneumonia intersticial de células plasmáticas) ou contagem absoluta de linfócitos CD_4 (T_4 colaborador/indutor) inferior a 500 células/mm^3 no sangue periférico, antes do tratamento ser iniciado.
A zidovudina está associada ao prolongamento da sobrevida, redução das infecções oportunistas, ganho ponderal, melhora das condições funcionais, aumento da contagem de CD4 e outras melhoras imunológicas nos pacientes com AIDS e complexos relacionados.
A administração de zidovudina a mulheres infectadas durante a gestação (500mg/dia, com início entre 14 e 34 semanas e administração intravenosa durante o parto) e a seus recém-nascidos (2mg/Kg a cada 6 horas, durante 6 semanas, com início 8 a 12 horas após o parto) reduz o risco de transfusão neonatal e HIV em 68%. A administração da zidovudina (250mg duas vezes ao dia, durante 6 meses) durante a infecção primária por HIV aumenta a contagem de CD4 e possivelmente melhora a evolução clínica. O tratamento com zidovudina pode beneficiar ainda doenças neurológicas associadas com o HIV, trombocitopenia, psoríases e pneumonia intersticial linfocítica.
A zidovudina tem sido usada profilaticamente em indivíduos com risco de adquirirem infecção por HIV após exposição ocupacional ao vírus. A eficácia, a dose, e a duração do tratamento profilático são ainda desconhecidos.
A zidovudina não é a cura para a infecção por HIV. Os pacientes podem continuar a desenvolver as complicações da doença, incluindo as infecções oportunistas. O tratamento ou prevenção dessas infecções pode necessitar de administração simultânea de outros medicamentos. A zidovudina não é eficaz no tratamento de infecções causadas por microrganismos Gram-positivos, Gram-negativos, citomegalovírus, vaccinia, herpes simplex, varicella zoster, anaeróbios, micobactérias ou fungos. A zidovudina não demonstrou reduzir o risco de transmissão do HIV a outras pessoas, por contato sexual ou contaminação do sangue. ‘

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A zidovudina mostrou diminuir o risco de transmissão perinatal do HIV em 1998, em estudo prospectivo de coorte de 1.533 crianças nascidas de mulheres infectadas pelo HIV entre 1985 e 1995 em quatro cidades dos Estados Unidos, o qual avaliou o impacto do uso da zidovudina perinatal sobre o risco de transmissão perinatal do HIV, além da determinação de fatores de risco para a transmissão entre mulheres usando zidovudina perinatal. O risco de transmissão global foi de 18%. Fatores associados à transmissão incluíram a ruptura de membranas > 4 h antes do parto, a idade gestacional <37 semanas, contagem de linfócitos CD4 + materna <500 '106 células / l, peso ao nascer <2.500 g e uso da zidovudina pré-natal e neonatal. Para crianças expostas à zidovudina pré-natal e neonatal, o risco de transmissão foi de 13% no geral, mas foi significativamente menor seguido da menor duração da ruptura das membranas (7%) e de parto a termo (9%). O risco de transmissão diminuiu de 22% antes de 1992 a 11% em 1995 em associação com o aumento da utilização de zidovudina e mudanças em outros fatores de risco.

Simonds RJ, Steketee R, Nesheim S, Matheson P, Palumbo P, Alger L, et cols, for the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies II. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. AIDS 1998, 12:301–8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A zidovudina é um inibidor da replicação *in vitro* de alguns retrovírus, inclusive o HIV, também conhecido como HTLV-III ou LAV. Este fármaco é um análogo da timidina, em que o grupo 3'-hidroxi (-OH) é substituído por um grupo azido (-N3). A timidinaquinase celular converte a zidovudina em monofosfato de zidovudina. O monofosfato é, então, convertido a difosfato pela timidilatoquinase celular, e também a trifosfato por outras enzimas celulares. O trifosfato de zidovudina compete com o substrato natural, a timidina trifosfato, para incorporar-se às cadeias em crescimento da DNA polimerase RNA-dependente viral (transcriptase reversa) e, assim, inibe a replicação do DNA viral.

Uma vez incorporado, o trifosfato de zidovudina também interrompe prematuramente o crescimento da cadeia de DNA, já que o grupo 3' azido impede novas ligações do 5' a 3'-fosfodiéster. A afinidade da zidovudina pela transcriptase reversa do retrovírus é cerca de 100 a 300 vezes maior que pela DNA polimerase humana, o que permite a inibição seletiva da replicação viral sem bloquear a multiplicação celular. Os resultados da sensibilidade *in vitro* variam grandemente dependendo: do tempo entre a infecção virótica e o tratamento de culturas celulares com zidovudina; do ensaio específico utilizado; do tipo de célula empregado e do laboratório executante do teste. Não foi adequadamente estudado ainda o desenvolvimento de resistência à zidovudina e também é desconhecida a frequência de resistência à zidovudina na população geral. Contudo, tem-se observado sensibilidade reduzida a zidovudina *in vitro*, em isolados virais de indivíduos que têm recebido tratamento prolongado do fármaco. Verificou-se, *in vitro*, que a zidovudina tem atividade contra o vírus da Hepatite B e o do Epstein-Barr, entretanto, um estudo demonstrou que a zidovudina não inibe quando marcada a replicação do vírus da hepatite B quando usada isoladamente em pacientes com AIDS. Estudos *in vitro* também mostram que a zidovudina em baixas concentrações inibe várias cepas de enterobactérias incluindo *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella, Enterobacter*, *Citrobacter* sp. e *Escherichia coli*. No entanto, nestes casos, a resistência bacteriana a zidovudina aparentemente desenvolve-se rapidamente. Não se observou atividade contra *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. Em concentrações muito altas (1,9 µg/ml) demonstrou inibir a *Giardia lamblia*, todavia, nenhuma atividade foi observada contra outros protozoários patogênicos.

Farmacocinética

Absorção: A zidovudina é rápida e quase completamente absorvida pelo trato gastrintestinal após administração oral; todavia, devido à rápida biotransformação de primeira passagem, a biodisponibilidade sistêmica (xarope) é de aproximadamente 65% (entre 52 e 75%). A administração conjunta com alimentos altamente gordurosos pode diminuir o índice e a extensão da absorção.

Distribuição: A zidovudina atravessa a barreira hematoencefálica e se distribui no plasma e no líquido cefalorraquidiano. A concentração no líquido cefalorraquidiano, em adultos, é de aproximadamente 50 a 60% da concentração plasmática, 4 horas depois de se administrar a dose por via oral. Em crianças, a distribuição no líquido cefalorraquidiano é, em média, aproximadamente 24% da concentração plasmática. Após administração intravenosa, o *clearance* corpóreo médio é de 1900 mL/ minuto e o volume de distribuição aparente em adultos e crianças é de 1,4 a 1,7 litros por kg (42 a 52 litros/ m^2).

Estudos demonstraram que a zidovudina atravessa a placenta e alcança níveis fetais levemente superiores aos níveis plasmáticos observados na mãe. Concentrações superiores foram observadas no líquido amniótico; contudo, a concentração do fármaco no tecido do SNC de um feto de 1 a 3 semanas (0,01 µmol por litro) mostrou-se abaixo das concentrações antiviróticas. A zidovudina mostra também concentrar-se no sêmen de pacientes HIV-infectados, em concentrações que variam entre 1,3 e 20,2 vezes aquelas do plasma.

Ligação a proteínas: A ligação da zidovudina às proteínas plasmáticas é relativamente baixa, < 38%, indicando que não são previsíveis as interações do fármaco envolvendo deslocamento do local de ligação.

Biotransformação: Ocorre glicuronização hepática. A zidovudina é rapidamente metabolizada ao principal metabólito inativo, 3'-azido3'deoxi-5'-O-ß-D-glucopiranuronosil-timidina (GAZT). Em crianças com mais de 30 dias de idade, foi demonstrado que o *clearance* e a meia-vida são comparáveis aos do adulto.

Meia-vida do trifosfato de zidovudina intracelular:
Aproximadamente 3,3 horas.
Meia-vida da zidovudina:
-Adultos (oral e endovenoso):
com função renal normal: aproximadamente 1 hora (de 0,8 a 1,2 horas).
com função renal prejudicada (clearance da creatinina < 30 mL/min): 1,4 a 2,9 horas com cirrose: aproximadamente 2,4 horas.

-Crianças de 1 mês a 13 anos (oral e endovenoso):
Aproximadamente de 1,0 a 1,8 horas.

Meia-vida do GAZT:
-Adultos (oral e intravenoso):
com função renal normal: aproximadamente 1 hora
com disfunção renal: aproximadamente 0,8 horas
com anúria: 29 a 94 horas

Tempo para atingir a concentração sérica máxima:
A zidovudina é rapidamente absorvida e ocorrem concentrações séricas máximas entre 30 e 90 minutos.

Concentração sérica máxima:
Infusão intravenosa, 1 mg/kg durante 1 hora: 1,5 a 2,5 µmoles por litro (0,40 a 0,68 µg/mL). Infusão intravenosa contínua em crianças (de 14 meses a 12 anos), 0,5 mg/kg/h (360 mg/m²/dia): 1,9 µmoles por litro (0,51 µg/mL).

Eliminação:
Adultos: cerca de 14 a 18 % são excretados rapidamente na urina por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Seu metabólico principal (GAZT) é eliminado também por via renal, sendo que 60 a 74% do fármaco é encontrado na urina. De 63 a 95% (total de zidovudina e GAZT) são excretados na urina. Os dados disponíveis sugerem que a hemodiálise e a diálise peritonial têm efeito negligenciável sobre a remoção da zidovudina, todavia a hemodiálise aumenta a eliminação do GAZT.
Crianças (de 14 meses a 12 anos): cerca de 30% são excretados pelos rins. GAZT: aproximadamente 45% são excretados na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O medicamento é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a zidovudina ou a qualquer um dos componentes da formulação a ser administrada.
O risco-benefício deve ser considerado quando ocorrerem os seguintes problemas médicos:
- depressão da medula óssea (o fármaco pode causar depressão da medula óssea, piorando a granulocitopenia e a anemia preexistentes).
- deficiência de ácido fólico ou de vitamina B12 (os pacientes estão mais sujeitos à anemia, pois a zidovudina pode causar dano à maturação do eritrócito, resultando em anemia macrocítica).
- diminuição da função hepática (pode levar ao acúmulo de zidovudina e aumento da toxicidade).

Risco na gravidez: categoria C: não há estudos controlados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Toxicidade Hematológica/ Supressão da Medula Óssea
A zidovudina está frequentemente associada com toxicidade hematológica, incluindo granulocitopenia e anemia grave. Anemia significativa normalmente ocorre após 4 a 6 semanas de terapia; granulocitopenia, em geral, ocorre após 6 a 8 semanas; em muitos casos há necessidade de ajuste da dose, descontinuação do fármaco ou transfusões de sangue.
O tratamento com zidovudina não deve ser reiniciado até que haja evidência de recuperação da medula óssea. A maioria dos pacientes com depressão medular é capaz de tolerar doses mais baixas de zidovudina após recuperar a função medular. São recomendadas contagens sanguíneas, no mínimo a cada 2 semanas durante as primeiras 8 semanas de

tratamento. Caso a zidovudina seja bem tolerada, a frequência das contagens pode ser reduzida para cada 4 semanas. Em pacientes assintomáticos ou com sintomas iniciais, recomenda-se fazer a contagem mensalmente nos primeiros 3 meses e, posteriormente, a cada 3 meses, a menos que outras razões obriguem a proceder diferente. O paciente deve conhecer a importância em seguir cuidadosamente as contagens sanguíneas durante o tratamento. O uso de zidovudina em pacientes com depressão da medula óssea deve ser muito bem controlado, principalmente se evidenciada por contagem de granulócitos menor que 1000/mm^3 ou de hemoglobina menor que 9,5 g/dL.

Miopatia
Miopatia e miosite, com alterações patológicas similares àquelas produzidas pela AIDS, foram associadas com o uso prolongado de zidovudina.

Acidose Lática e Hepatomegalia Grave com Esteatose
Raras ocorrências de acidose lática potencialmente fatais na ausência de hipoxemia e hepatomegalia grave comesteatose foram relatadas com o uso de certos análogos nucleosídeos antiretrovirais. Sempre que um paciente em terapiacom zidovudina desenvolver taquipneia, dispneia ou queda no nível sérico de bicarbonato, a zidovudina deve ser suspensa até que o diagnóstico de acidose láctica seja excluído. A terapia deve ser suspensa caso haja rápida elevação dos níveis de aminotransferase ou hepatomegalias de etiologia desconhecida. Ainda não existem dados conclusivos sobre o uso de zidovudina em pacientes com disfunção renal ou hepática. Portanto, deve-se monitorá-los atentamente e considerar que os mesmos podem sofrer um risco maior de toxicidade provocada pelo fármaco.

Síndrome de Reconstituição Imune
A síndrome de reconstituição imune foi relatada em pacientes tratados com terapêutica antirretroviral combinada, incluindo zidovudina. Os pacientes em tratamento com a zidovudina podem continuar desenvolvendo infecções oportunistas e outras complicações causadas pelo vírus da imunodeficiência humana. Os distúrbios autoimunes (como a doença de Graves, a polimiosite e a síndrome de Guillain-Barré) também têm ocorrido na reconstituição imune, no entanto, o tempo de início é variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Uso com interferon e ribavirina em pacientes coinfectados com HIV / VHC
Estudos *in vitro* mostraram que a ribavirina pode reduzir a fosforilação de análogos de nucleosídeos de pirimidina, como a zidovudina. Embora não tenha sido observada evidência de interação farmacocinética ou farmacodinâmica (por exemplo, perda da supressão virológica de HIV / VHC) quando a ribavirina foi coadministrada com zidovudina em pacientes coinfectados com HIV / VHC, descompensação hepática ocorreu em indivíduos coinfectados com HIV / VHC que receberam terapia antirretroviral combinada para HIV e interferon alfa com ou sem ribavirina. Os doentes que receberem interferon alfa com ou sem ribavirina e zidovudina devem ser cuidadosamente monitorizados quanto às toxicidades associadas ao tratamento, especialmente a descompensação hepática, neutropenia e anemia. A descontinuação de zidovudina deve ser considerada como medicamente apropriada. A redução da dose ou a descontinuação do interferon alfa, da ribavirina, ou de ambos, deve ser considerada se forem observadas toxicidades clínicas agravantes, incluindo a descompensação hepática.

Lipoatrofia
O tratamento com zidovudina foi associado à perda de gordura subcutânea. A incidência e gravidade da lipoatrofia estão relacionadas à exposição cumulativa. Essa perda de gordura, que é mais evidente na face, membros e nádegas, pode ser apenas parcialmente reversível e a melhora pode levar de meses a anos após a substituição para um tratamento sem zidovudina. Os pacientes devem ser regularmente avaliados quanto a sinais de lipoatrofia durante o tratamento com zidovudina e outros produtos contendo zidovudina e, se possível, a terapia deve ser substituída se houver suspeita de lipoatrofia.

Informações para Pacientes
Os pacientes devem ser avisados a evitar atividades que possam disseminar a infecção pelo HIV-1 para outras pessoas, como por exemplo:
• Não compartilhar agulhas ou outros equipamentos de injeção e usar agulhas e seringas descartáveis.
• Não compartilhar itens pessoais que possam ter sangue ou fluidos corporais sobre eles, como escovas de dentes e lâminas de barbear.
• Não ter nenhum tipo de relação sexual sem proteção. Sempre praticar sexo seguro usando um preservativo de látex ou poliuretano ou outro método de barreira para diminuir a chance de contato sexual com sêmen, secreções vaginais ou sangue.

• Não amamentar. A zidovudina é excretada no leite materno humano. As mães com HIV-1 não devem amamentar porque o HIV-1 pode ser passado para o bebê no leite materno.

Os pacientes devem estar sob estrita vigilância clínica, por médicos experientes no tratamento de doenças associadas ao HIV.
A zidovudina foi estudada cuidadosamente em um número limitado de pacientes seriamente infectados com HIV e tratados por tempo limitado. Por essa razão, não foram ainda completamente definidas a segurança e a eficácia da zidovudina, particularmente em relação ao uso prolongado e especialmente nos pacientes que estão infectados com HIV, mas em estado menos avançado.
Os pacientes devem ser informados de que as principais toxicidades da zidovudina são neutropenia e/ou anemia. A frequência e a gravidade destas toxicidades são maiores nos doentes com doença mais avançada e naqueles que iniciam a terapêutica mais tarde no decurso da sua infecção. Eles devem ser informados de que, se desenvolver toxicidade, eles podem exigir transfusões ou descontinuação do fármaco. Eles devem ser informados da extrema importância de ter suas contagens sanguíneas monitoradas durante a terapia, especialmente para pacientes com doença sintomática avançada do HIV. Eles devem ser advertidos sobre o uso de outros medicamentos, incluindo ganciclovir e interferon alfa, que podem exacerbar a toxicidade da zidovudina. Os pacientes devem ser informados que outros efeitos adversos da zidovudina incluem náuseas e vômitos. Os doentes também devem ser encorajados a contatar o seu médico se tiverem fraqueza muscular, falta de ar, sintomas de hepatite ou pancreatite ou quaisquer outros eventos adversos inesperados durante o tratamento com zidovudina.

Gravidez
Categoria de risco na gravidez: C
Não existem estudos em humanos sobre os efeitos da zidovudina sobre a fertilidade.
Estudos em ratos, tratados com zidovudina oral em doses de até 450 mg/Kg/dia não mostraram efeitos sobre a fertilidade de machos ou fêmeas. Não foram concluídos estudos adequados e bem controlados em humanos sobre a gravidez, mas sabe-se que a zidovudina atravessa a placenta. Os estudos realizados em ratas e cobaias, com doses orais de até 500 mg/kg/dia, não demonstraram que a zidovudina fosse teratogênica.
As mulheres grávidas que consideram o uso de zidovudina durante a gravidez para a prevenção da transmissão do HIV aos seus bebês devem ser avisadas de que a transmissão ainda pode ocorrer em alguns casos, apesar da terapêutica. As consequências a longo prazo da exposição no útero e neonatal a zidovudina são desconhecidas, incluindo o possível risco de câncer.
As mulheres grávidas infectadas pelo HIV devem ser aconselhadas a não amamentar para evitar a transmissão pós-natal do HIV a uma criança que ainda não está infectada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
As mulheres infectadas pelo HIV não devem amamentar seus bebês para evitar a transmissão do HIV. A zidovudina é excretada no leite humano. Após a administração de uma dose única de 200 mg de zidovudina a mulheres infectadas pelo HIV, a concentração média de zidovudina foi similar no leite e no soro humano. Devido ao potencial detransmissão do HIV e ao potencial de reações adversas graves em lactentes, as mães devem ser instruídas a não amamentar se estiverem recebendo zidovudina.

Pediatria
As informações sobre eficácia em crianças com menos de 3 meses ainda são limitadas. A farmacocinética em crianças é similar àquela dos adultos. Os efeitos colaterais em crianças são similares aos vistos em adultos.

Geriatria
Não foram realizados estudos sobre a segurança e a eficácia do uso na população geriátrica. Há relato de um caso em que um paciente de 90 anos respondeu bem à terapia com zidovudina. Dados preliminares indicam que a velocidade de eliminação é diminuída nos idosos. Em geral, a administração a idosos requer cautela, tendo em vista funções hepática, cardíaca e renais diminuídas, assim como as comorbidades e o uso de medicações concomitantes.

Odontologia
Os efeitos depressores da medula óssea provocados pela zidovudina podem originar maior incidência de infecção microbiana, demora na cicatrização, e hemorragia gengival. Eventual tratamento odontológico deve estar concluído

antes de se iniciar a terapia com zidovudina. O paciente deve ser orientado para a correta higiene oral durante o tratamento, incluindo precaução no emprego de escovas, fio dental e palito de dentes. A zidovudina também pode originar mudanças no sabor bucal, inchaço dos lábios ou língua, e lesões na mucosa oral.

Insuficiência renal
A zidovudina inalterada e o seu metabólito glucuronido (formado no fígado) são eliminados principalmente por excreção renal. Em pacientes com função renal gravemente comprometida (*clearance* de creatinina menor que 15 mL/min), recomenda-se uma redução da dose (ver Posologia e Modo de Usar).

Insuficiência hepática
A zidovudina é eliminada principalmente por metabolismo hepático e as concentrações do fármaco parecem estar aumentadas em pacientes com insuficiência hepática, o que pode contribuir para o aumento do risco de toxicidade hematológica. O monitoramento frequente das toxicidades hematológicas é recomendado.

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Diminuição da Fertilidade
Em estudos de carcinogenicidade oral em ratos e camundongos foi observado um aparecimento tardio de tumores no epitélio vaginal. Não ocorreu nenhum outro tumor relacionado com a zidovudina em nenhum dos sexos destas espécies. Um estudo subsequente de carcinogenicidade intravaginal confirmou a hipótese de que tumores na vagina foram resultado de um longo período de exposição do epitélio vaginal a altas concentrações de zidovudina não metabolizada na urina. O valor preditivo de estudos de carcinogenicidade em roedores para o homem é incerto e a importância clínica destes achados não é clara. Além disso, dois estudos de carcinogenicidade transplacentária têm sido conduzidos em camundongos. Em um deles, realizado pelo US National Cancer Institute, administrou-se zidovudina nas doses máximas toleradas a fêmeas de camundongos grávidas do 12º ao 18º dia de gestação. No primeiro ano pós-natal,ocorreu um aumento da incidência de tumores no fígado, pulmão e trato reprodutor feminino da ninhada exposta à maior dose (420mg/Kg de peso corporal a termo). No segundo estudo, em camundongos, foi administrada zidovudina a doses até 40 mg/Kg durante 24 meses, com exposição pré-natal a partir do 10º dia de gestação. Os achados relativos ao tratamento foram limitados a tumores de epitélio vaginal que ocorreram tardiamente, os quais foram observados com incidência e tempo de aparecimento semelhante aos de estudos padrão de carcinogenicidade oral. Este estudo não forneceu evidências, portanto, de que a zidovudina atua como um agente carcinogênico transplacentário. Conclui-se que os dados de carcinogenicidade transplacentária obtidos no primeiro estudo, representam um risco hipotético, enquanto que a redução do risco de transmissão do vírus HIV da mãe para o bebê não infectado com o uso de zidovudina na gravidez está bem comprovada.

Não foi observada nenhuma evidência de mutagenicidade no teste de Ames. Entretanto, a zidovudina foi fracamente mutagênica em ensaios de células de linfoma de camundongos e foi positiva em ensaios *in vitro* de transformação celular. Efeitos clastogênicos foram observados em um estudo *in vitro* com linfócitos humanos e em estudos *in vivo*, com doses repetidas, em micronúcleos de ratos e camundongos. Um estudo citogenético *in vivo* com ratos não mostrou danos cromossômicos. Um estudo com linfócitos de sangue periférico de 11 pacientes com AIDS mostrou uma frequência de quebra cromossômica mais alta naqueles que receberam zidovudina do que naqueles que não receberam. A significância clínica destes dados não é clara.

A zidovudina, administrada a ratos machos e fêmeas em doses até 7 vezes a dose habitual de adultos, com base nas considerações da área de superfície corporal, não teve qualquer efeito na fertilidade julgada pelas taxas de concepção.

ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A administração simultânea de zidovudina com dapsona, pentamidina, anfotericina B, flucitosina, vincristina, vimblastina, adriamicina, doxorrubicina ou interferon alfa, fármacos considerados nefrotóxicos e citotóxicos, pode aumentar o risco de toxicidade.
A associação com probenecida pode inibir competitivamente a glicuronização hepática e diminuir a excreção renal da zidovudina. Dessa maneira, há um aumento nas concentrações séricas de zidovudina, com meia-vida de eliminação

maior, o que pode aumentar o risco de toxicidade, ou possivelmente permitir a redução da dose diária de zidovudina.
A associação de zidovudina à trimetoprima-sulfametoxazol, à pirimetamina, ou ao aciclovir, pode ser necessária para controlar ou prevenir as infecções oportunistas. O uso simultâneo com aciclovir pode produzir neurotoxicidade caracterizada por profunda letargia e fadiga.
Outros medicamentos metabolizados por glicuronização hepática, como paracetamol, ácido acetilsalicílico, benzodiazepínicos, cimetidina, indometacina, morfina e sulfonamidas, podem inibir competitivamente a glicuronização hepática, diminuindo a depuração da zidovudina e, assim, potencializando a toxicidade da zidovudina ou da outra medicação.
Pode haver interação com medicamentos que produzem discrasia sanguínea, independentemente da dose.
A utilização conjunta de depressores da medula óssea e/ou radioterapia com zidovudina pode causar mielossupressão aditiva ou sinérgica, podendo ser necessária redução da dose.
O uso de zidovudina, com ganciclovir deve ser feito com extremo cuidado, pois pode causar grave toxicidade hematológica, provavelmente devido à toxicidade mielossupressiva sinérgica. A ribavirina e a zidovudina são antagonistas e não devem ser usadas ao mesmo tempo. A ribavirina *in vitro* inibe a fosforilação da zidovudina para sua forma trifosfato ativa.
Os resultados iniciais de um estudo de escalonamento de dose em pacientes infectados por HIV mostram que o uso concomitante de zidovudina e claritromicina resulta em diminuição da concentração sérica máxima (C_{max}), diminuição da área sob a curva do tempo de concentração plasmática (ASC) e retardamento do tempo para atingir a concentração sérica máxima (T_{max}) da zidovudina.
O uso concomitante da zidovudina com a estavudina e doxorrubicina deve ser evitado já que foi demonstrada uma atividade antagonista *in vitro*.
Embora não se tenha uma avaliação ideal do efeito da fenitoína sobre a cinética da zidovudina, observou-se um decréscimo de 30% no *clearance* da zidovudina oral. Um estudo de farmacocinética mostrou que a ASC da zidovudina, administrada conjuntamente com metadona, foi duplicada para quatro de nove pacientes. O exato mecanismo e o significado clínico destes dados são desconhecidos.
A administração conjunta de fluconazol e zidovudina mostrou interferência com a *clearance* oral e o metabolismo da zidovudina; o fluconazol aumentou a ASC e a meia-vida da zidovudina. O significado clínico desta interação não é conhecido. Um estudo com 14 voluntários infectados pelo HIV, tratados com zidovudina e atovaquone, demonstrou decréscimo da *clearance* oral e acréscimo na ASC da zidovudina. Um estudo com administração concomitante de ácido valpróico e zidovudina sugere que o ácido valpróico pode aumentar a biodisponibilidade oral da zidovudina pela inibição do metabolismo de primeira passagem. Apesar de não se conhecer o significado clínico desta interação, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados pela possibilidade de aumento de reações adversas. Não se observou diferença significativa na ASC ou *clearance* total para lamivudina ou zidovudina quando ambas as drogas foram coadministradas. Esta combinação resultou num acréscimo na C_{max} da zidovudina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15º e 30ºC, protegida da luz. A solução injetável, após a correta diluição, deverá ser conservada nas condições especificadas sob o item "Posologia e modo de usar".
O prazo de validade do produto é de 24 meses e consta impresso na embalagem. Não utilizar medicamento vencido, pois pode ser prejudicial à saúde.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas
O Zidovir® solução injetável apresenta-se como uma solução límpida, incolor a levemente amarelada, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose usual para adulto e adolescente
De 1 mg por kg de peso corporal, por infusão intravenosa durante 1 hora, a cada 4 horas, até que a terapia oral possa ser iniciada. Pacientes com anemia significativa (hemoglobina <7,5 g/dL) e/ou granulocitopenia significativa (contagem de

granulócito <750/mm^3) podem necessitar redução da dose até que haja recuperação da medula óssea, ou suspensão da terapia com posterior reinstituição (após recuperação da medula) com doses menores (usualmente 300 mg/dia).

Dose usual pediátrica
Neonatos até 90 dias:
-Termo: 1,5 mg/kg IV a cada 6 horas. - Prematuros: 1,5 mg/kg IV a cada 12 horas.

Crianças de 3 meses a 12 anos:
-Infusão intermitente: 120 mg/m^2 a cada 6 horas (a dose não deve exceder 160 mg).
-Infusão contínua: 20 mg/m^2/h.

Atenção: A solução injetável de zidovudina deve ser diluída, antes do uso, em glicose a 5%, para uma concentração não superior a 4 mg/mL. Após a diluição, recomenda-se que as soluções sejam administradas dentro de 8 horas se mantidas a 25ºC, ou dentro de 24 horas se refrigeradas entre 2ºC e 8ºC, para minimizar a potencial contaminação microbiana. Não usar se houver alteração de cor da solução.

Cuidados especiais: A infusão intravenosa somente deverá ser administrada quando e enquanto não for possível a terapia oral. A infusão intravenosa de zidovudina deve ser feita em velocidade constante, durante 1 hora. Não devem ser administradas infusões rápidas ou injeções sem a adequada diluição. A infusão de zidovudina não deve ser administrada por via intramuscular.

Observações:
Pode haver necessidade de diminuição das doses em caso de anemia, doença do fígado ou doença do rim. Pacientes com anemia normalmente melhoram com a interrupção da terapia ou redução da dose. Todavia, mesmo com doses mais baixas, pode haver necessidade de transfusões sanguíneas ou, em alguns pacientes, tratamento com eritropoetina humana recombinante. Pacientes com granulocitopenia podem requerer interrupção da terapia ou tratamento com GM- CSF (fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos-macrófagos).

Ajustes de dose:
- Anemia (hemoglobina < 7,5g/dL ou redução > 25% dos valores basais) e / ou neutropenia significativa (contagem de granulócitos < 750 células/mm^3 ou redução > 50% dos valores basais).
- Doença renal em estágio final: a dose recomendada para pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal (*Clearance* de creatinina < 15 mL/min) é de 1mg/kg a cada 6 a 8 horas.
- Insuficiência hepática: como o metabolismo da zidovudina é principalmente hepático, considerar ajuste de dose em pacientes portadores de disfunção hepática leve a moderada, bem como de cirrose.

Convém realizar o monitoramento frequente da potencial toxicidade hematológica e hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Reação comum (>1/100 e <1/10): Insuficiência cardíaca congestiva em pediatria, anormalidade do ventrículo esquerdo em pediatria, cefaleia.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): nível anormal de bilirrubina.

Reações com frequência desconhecida: Cardiomiopatia, descoloração da pele, descoloração da unha, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, depleção do DNA mitocondrial, dislipidemia, lipodistrofia, ginecomastia, acidose láctica, náuseas, anemia, distúrbio granulocitopênico, leucopenia, macrocitose em pediatria, linfoma, pancitopenia, aplasia pura adquirida crônica da série vermelha, aumento da fosfatase alcalina, aumento de enzimas hepáticas, insuficiência hepática fulminante, hepatite, hepatomegalia com esteatose, hepatoxicidade, icterícia, esteatose hepática, reação de hipersensibilidade, síndrome da reconstituição imunológica, distúrbio muscular, miosite, rabdomiólise, convulsão, edema macular de retina, perda auditiva, ototoxicidade, produto urinário anormal, mioglobinúria, mania.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Quadro clínico
Têm sido relatados casos agudos de superdoses em adultos e crianças, com doses maiores que 50 g de zidovudina. Nenhum caso foi fatal. Náusea intensa e vômito são os sintomas mais comuns após uma superdose. Outros sintomas relatados são: ataxia, letargia, fadiga, acidentes vasculares cerebrais. Todos os pacientes se recuperaram sem sequelas permanentes.

Conduta na Superdose
O tratamento recomendado consiste em:
-Terapia de suporte.
-Observar o paciente em busca de evidências de supressão medular ou neurotoxicidade.
-Administrar transfusões de sangue e empregar medidas de proteção para a granulocitopenia, até recuperação da função medular.
A zidovudina não é removida por diálise peritonial ou hemodiálise em quantidade suficiente para garantir o uso de diálise no caso de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:
MS N.º 1.0298.0127
Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/caixa.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

R_0127_03

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			**Dados da petição/notificação que altera a bula**				**Dados das alterações de bulas**		
Data do expediente	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data do expediente*	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data de aprovação*	*Itens de bula*	*Versões (VP / VPS)*	*Apresentações relacionadas*
29/06/2021	Pendente	10450 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Solução injetável 10 mg/mL Caixa com 1 frasco-ampola de 20 mL.
11/09/2019	2149875/19-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?” “5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? “6. Como devo usar este medicamento? “5. Advertências e precauções” “8. Posologia e modo de usar”	VP e VPS	Solução injetável 10 mg/mL Caixa com 1 frasco-ampola de 20 mL.
09/08/2019	1954942/19-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? “6. Como devo usar este medicamento? “7. Cuidados de armazenamento do medicamento” “8. Posologia e modo de usar”	VP e VPS	Solução injetável 10 mg/mL Caixa com 1 frasco-ampola de 20 mL.

03/09/2018	0861700/18-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula adequada após revogação das disposições aplicáveis à Lista "C4"	VP e VPS	Solução injetável 10 mg/mL
10/07/2017	1415569/17-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de	-	-	-	-	Bula adequada após revogação das disposições aplicáveis à Lista "C4"	VP e VPS	Solução injetável 10 mg/mL Caixa com 1 frasco-ampola de 20 mL.

		Texto de Bula – RDC 60/12							
14/02/2017	0249622/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula adequada conforme RDC 103/16	VP e VPS	Solução injetável 10 mg/mL Caixa com 1 frasco-ampola de 20 mL.
01/02/2017	0173704/17-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4-O que devo saber antes de usar este medicamento 6-Como devo usar este medicamento 8-Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Solução injetável 10 mg/mL Caixa com 1 frasco-ampola de 20 mL.
27/11/2015	1035763/15-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- Quais males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - Reações adversas - Advertências e precauções	VP e VPS	Solução injetável 10 mg/mL Caixa com 1 frasco-ampola de 20 mL.
27/05/2015	0469983/15-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 1 ,2, 3 4, 6 e 8	VP e VPS	Solução injetável 10 mg/mL Caixa com 1 frasco-ampola de 20 mL.
27/06/2014	0509776/14-2	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0509776/14-2	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Solução injetável 10 mg/mL Caixa com 1 frasco-ampola de 20 mL.