

# IQUEGO - ZIDOVUDINA

## ZIDOVUDINA



(PORTARIANº344/98 LISTA C4)

**FORMA FARMACÊUTICA**  
Cápsulas 100mg.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO:** Oral.

**APRESENTAÇÃO**  
Frasco plástico com 90 cápsulas.  
Frasco plástico com 100 cápsulas.

**USO PEDIÁTRICO OU ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**  
Cada cápsula contém:  
Zidovudina.....(DCB 09256).....100mg  
Excipiente q.s.p.....1 cápsula  
(Excipientes: Talco, celulose microcristalina, estearato de magnésio e amidoglicolato de sódio).

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**Ação esperada do medicamento:**  
- IQUEGO-ZIDOVUDINA (AZT) é um inibidor da replicação do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em células humanas.  
- IQUEGO-ZIDOVUDINA aumenta a sobrevivência de pacientes com Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

**Cuidados de armazenamento:**  
- Este produto deve ser guardado à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz e umidade.

**Prazo de validade:**  
- O prazo de validade, contado a partir da data de fabricação impressa na embalagem, é de 24 meses. Não tome medicamento com o prazo de validade vencido.

**Gravidez e Lactação:**  
- Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.  
- Informe ao seu médico se está amamentando.

**Cuidados de administração:**  
- Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

**Interrupção do tratamento:**  
- Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas:**  
- Informar ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como desconforto e dores abdominais, prostração, fraqueza, dores de cabeça, insônia, confusão mental, náuseas, perda de apetite, mal-estar, atrofia muscular, palidez, hiperpigmentação das unhas, alterações na percepção do sabor, inchaço dos lábios ou feridas na boca.

**“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:**  
- A administração de IQUEGO-ZIDOVUDINA com uma alimentação altamente gordurosa pode diminuir o índice e a extensão da absorção.

**Contra-indicações e precauções:**  
- IQUEGO-ZIDOVUDINA é contra-indicado em casos de hipersensibilidade a zidovudina ou a qualquer outro componente da fórmula.  
- Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.  
- Evite o contato sexual, use preservativos e utilize somente agulhas descartáveis, sem dividi-las com outras pessoas.  
- IQUEGO-ZIDOVUDINA não impede a transmissão do vírus HIV.

**“NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA ASAÚDE”.**

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

**FARMACODINÂMICA**  
A zidovudina, composto sintético, pertence ao grupo químico análogo ao dideoxínucleosídeo, tem ação sistêmica antiviral e virustática. É também conhecido como azidotimidina (AZT), um fármaco antiretroviral com atividade contra o vírus HIV. A zidovudina é um agente antiviral altamente ativo *in vitro* como retrovírus, inclusive o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A zidovudina é fosforilada no interior da célula pela timidinaquinase e zidovudina monofosfato, esta se converte em difosfato por ação da timidinaquinase celular, e 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 de DNA viral, por transcriptase reversa do retrovírus (DNA polimerase RNA - dependente), assim inibindo a replicação viral, por transcriptase reversa do retrovírus do DNA. Uma vez incorporado, o trifosfato de zidovudina 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 - 300 vezes maior do que pela alfa - DNA polimerase humana, o que permite a inibição seletiva da replicação viral sem bloquear a replicação *in vitro*. A zidovudina, em concentrações de 0,13 mcg/ml, bloqueia cerca de 90% da replicação detectável do HIV, como determinado pela replicação do HIV em células He. Tem sido verificada a atividade de zidovudina contra o vírus da hepatite B e o de Epstein - Barr *in vitro*, mas estudos comprovaram não inibir acentuadamente a replicação do vírus da hepatite B quando usada em paciente com CAR ou AIDS.

**FARMACOCINÉTICA**

A zidovudina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal com uma biodisponibilidade em torno de 60% a 70%. A absorção da zidovudina pode ser reduzida quando for administrada com uma alimentação altamente gordurosa. A zidovudina atravessa a barreira hematoencefálica. A distribuição ao líquido cefalorraquidiano é de aproximadamente 50% da concentração plasmática, em adultos, 4 horas após a administração. A zidovudina atravessa a placenta e alcança, na criança, níveis plasmáticos semelhantes àsquelas observadas no adulto. Concentrações semelhantes têm sido encontradas no líquido amniótico de fetos de 1-3 semanas gestacionais. Entretanto, a concentração de zidovudina nos tecidos do sistema nervoso central fetal está abaixo das concentrações antivirais eficazes. A zidovudina mostra também se concentrar no sêmen dos pacientes HIV-infectados, em concentrações que variam entre 1,3 a 20,4 vezes a concentração do plasma. A ligação à proteína plasmática é baixa, cerca de 30 a 38%. O metabolismo da zidovudina dá-se principalmente por glucoronização hepática. Na metabolização de primeira passagem forma-se rapidamente o seu principal metabólito inativo, que é a 3'-azido-3'-deoxi-5'-O-beta-D-glucopiranosol-timidina (GAZT), a qual não inibe a replicação do HIV *in vitro*, nem antagoniza o efeito antiviral de zidovudina. A capacidade de conjugação do glucoronídeo é subdesenvolvida ao nascimento. Entretanto, estudos desenvolvidos em crianças com mais de 30 dias de idade, demonstraram que o clearance e meia-vida de zidovudina são comparáveis àsquelas do adulto. A vida média em adultos com função renal normal, por via oral, é de cerca de 1,0 hora (variação 0,8 - 1,2 horas). Com função renal comprometida (clearance creatinina 30 L/min), a vida média aumenta para 1,4 horas a 2,9 horas. Na cirrose, é de aproximadamente 2,4 horas. Em crianças (1 mês a 13 anos) a vida média é de 1,0 a 1,8 horas. O metabólito principal GAZT em adultos com função renal normal, tem meia-vida de 1,0 hora e, com função renal comprometida, de 8,0 horas; na anúria a meia-vida aumenta para 24 a 94 horas. O início da ação dá-se aproximadamente 1 (uma) hora após a ingestão, e a concentração sérica máxima é atingida em 0,5 a 1,5 horas. A concentração terapêutica é de 1,5 a 2 micromoles por litro. Em concentrações terapêuticas sua atividade se prolonga por cerca de 4 horas. Aproximadamente 14 a 18% da droga são rapidamente excretados na urina pela filtração glomerular, a secreção tubular ativa em adultos. Aproximadamente 60% a 74% do GAZT também são excretados pela urina. A soma ZIDOVUDINA + GAZT mostra 63 a 95% eliminados pela urina. Parece que hemodilúse e a diálise têm efeito desprezível na remoção da zidovudina, entretanto, a hemodilúse aumenta a eliminação do GAZT. Em crianças (14 meses a 12 anos) 30% da zidovudina são eliminados pelos rins, e 45% são excretados na urina.

**INDICAÇÕES PRINCIPAIS**

IQUEGO-ZIDOVUDINA é indicado no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Nos tratamentos do complexo relacionado com a síndrome da imunodeficiência adquirida (CAR) e da infecção assintomática pelo vírus da imunodeficiência humana. IQUEGO-ZIDOVUDINA está indicado como agente primário no tratamento de pacientes adultos com doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que possuam em valor absoluto de linfócitos CD<sub>4</sub> de 500 mm<sup>3</sup> ou menos, que estejam assintomáticos ou, que possuam sintomas iniciais ou sintomas avançados (CAR-AIDS). É indicada, também em crianças maiores de 3 meses de idade que tenham sintomas HIV relacionados, ou que estejam assintomáticos, com valores laboratoriais anormais, indicativos de imunossupressão significativa relacionada ao HIV. IQUEGO-ZIDOVUDINA tem sido também usado na profilaxia de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em indivíduos submetidos à exposição ocupacional. Neste caso, a dose, duração e eficácia são ainda desconhecidas.

**CONTRA-INDICAÇÕES**

IQUEGO-ZIDOVUDINA é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade a zidovudina ou a qualquer outro componente da fórmula. Não deve ser administrado a pacientes com baixa contagem de neutrófilos ou níveis anormais de hemoglobina. O risco/benefício deve ser considerado quando ocorrerem os seguintes problemas médicos: depressão da medula óssea (a droga pode causar depressão da medula óssea, piorando a granulocitopenia e a anemia preexistente); deficiência de ácido fólico e 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 (leva ao acúmulo de zidovudina e a maior toxicidade).

**PRECAUÇÕES**

**Toxicidade hematológica:**  
Os parâmetros hematológicos devem ser monitorados cuidadosamente. Nos três primeiros meses de tratamento, realizar testes sanguíneos a cada duas semanas e, após, pelo menos um controle mensal. Ajustar a dose se ocorrer anemia ou mielossupressão. Estas anormalidades são reversíveis com a suspensão do tratamento.

**Gravidez:**  
A zidovudina atravessa a placenta e atinge concentrações fetais semelhantes àsquelas observadas em adultos. Por isso, deve ser administrada a mulheres grávidas somente após avaliação do risco/benefício.

**Lactação:**  
Não se conhece se a zidovudina é excretada no leite materno. De qualquer modo, a mãe não deve amamentar, a menos que ambas, mãe e criança, estejam infectadas pelo HIV.

**Crianças:**  
As informações sobre o uso da zidovudina em crianças são limitadas.

**Odontologia:**  
Os efeitos depressores da medula óssea podem dar lugar à maior incidência de infecções microbianas, demora na cicatrização e hemorragias gengivais. Por isso, eventuais trabalhos odontológicos devem ser concluídos, se possível, antes do início da terapia, ou adiados até que os valores sanguíneos voltem ao normal. Os pacientes devem ser instruídos para a necessidade de uma correta higiene bucal durante o tratamento, inclusive quanto à precaução no emprego de fios dentais e escovas na limpeza diária.

**Carcinogenicidade e mutagenicidade:**  
Os estudos de carcinogenicidade em animais, a longo prazo, ainda não estão concluídos. A zidovudina tem se mostrado carcinogênica quando em concentrações de 0,5 mcg/ml ou superiores, em ensaios *in vitro* com células de mamíferos. Não se demonstrou que a zidovudina seja mutagênica, com ou sem ativação metabólica, no teste de Ames e Salmonella. Na ausência de ativação metabólica ela é fracamente mutagênica mas, só em concentrações mais elevadas (de 4.000 a 5.000 mcg/ml). Em presença de ativação metabólica ela é fracamente mutagênica em concentrações superiores a 1.000 mcg/ml. A

zidovudina induz anomalias dose-relacionadas na estrutura cromossômica em concentrações de 3 mcg/ml, conforme testes *in vitro* com linfócitos humanos. Estudos *in vitro* em ratos, com zidovudina I.V. não demonstraram que cause alterações na estrutura cromossômica. A influência da zidovudina durante a gravidez não foi testada suficientemente. Testes em ratos, com doses orais até 20 vezes superiores à dose humana, não demonstraram que a zidovudina cause efeitos adversos ao feto.

**Interferência em exames laboratoriais:**

A zidovudina pode aumentar o VCM (volume corpuscular médio).

**Monitorização do paciente:**

O risco/benefício do uso da zidovudina deve ser cuidadosamente avaliado em presença de depressão da medula óssea, deficiência de ácido fólico ou de vitamina B<sub>12</sub>, comprometimento da função hepática, e de hipersensibilidade a zidovudina. A monitorização dos pacientes deve ser feita especialmente quanto à contagem de células sanguíneas e teste de função hepática.

**Contagem de células sanguíneas:**

A cada duas semanas (nas primeiras 8 semanas) para determinar anemia ou granulocitopenia. Se a zidovudina for bem tolerada, a frequência das contagens pode ser reduzida para cada 4 semanas. Nos pacientes assintomáticos ou com sintomas iniciais, fazem contagem mensal nos três primeiros meses e, após, cada três meses, a menos que outras razões obriguem a aumentar a frequência. Caso ocorra anemia, granulocitopenia ou neutropenia pode ser necessário interromper o tratamento, proceder a transfusão de sangue ou tratar com eritropoetina endógena. O tratamento só deve ser reiniciado após evidência de recuperação medular óssea. Após a recuperação, ajustar as doses e aumentá-las gradativamente dependendo das contagens sanguíneas e da tolerância do paciente. O paciente deve ser informado sobre a necessidade e a importância das contagens sanguíneas durante o tratamento.

**Teste de função hepática:**

Devem ser realizados periodicamente, as determinações TGO, TGP e bilirrubina sérica, já que têm sido relatadas elevações reversíveis destes parâmetros. Os pacientes sob tratamento com zidovudina devem ser acompanhados clinicamente por médicos experientes no tratamento de moléstias associadas ao HIV. Os pacientes devem ser alertados quanto à necessidade de seguir o esquema posológico prescrito, inclusive quanto às doses noturnas, que exigem a interrupção do sono normal.

**ADVERTÊNCIAS**

IQUEGO-ZIDOVUDINA não cura a infecção pelo HIV. Pacientes tratados com zidovudina podem continuar a desenvolver complicações de AIDS ou CAR, inclusive oportunistas. O tratamento ou prevenção destas infecções podem requerer a administração concomitante de outros anti-infecciosos. A zidovudina não é eficaz para o tratamento de infecções causadas por microorganismos Gram-positivos ou Gram-negativos, anaeróbicos, mycobactérias e fungos. Não está demonstrado que a zidovudina possa reduzir o risco de transmissão do HIV por contato sexual ou contaminação do sangue. O perfil complexo dos efeitos secundários que podem ocorrer com o uso da zidovudina não foi ainda bem definido, especialmente a longo prazo e nos casos menos avançados. É fora de dúvida, no entanto, que os efeitos secundários produzem-se mais comumente com doses elevadas.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O paracetamol, o ácido acetilsalicílico, benzodiazepínicos, cimetidina, indometacina, morfina e sulfamidas, podem inibir competitivamente a glucoronização hepática e diminuir o clearance da zidovudina; deve-se evitar o uso simultâneo com estas drogas.

O uso simultâneo com o aciclovir pode produzir neurotoxicidade caracterizada por profunda letargia e fadiga.

Outros medicamentos que produzem discrasia sanguínea, bem como depressores da medula óssea, podem interagir com a zidovudina.

O uso simultâneo com a probenecida inibe a glucoronização e a excreção através dos túbulos renais, resultando num aumento das concentrações séricas e meia-vida de eliminação prolongada. Isto pode aumentar o risco de toxicidade ou permitir uma redução da dose diária da zidovudina; estudos demonstram uma grande incidência de "rash" em pacientes com o uso concomitante desses medicamentos.

A aplicação concomitante de radioterapia pode causar uma mielossupressão adicional ou sinérgica.

O ribavirin e a zidovudina são antagonistas e não devem ser usados conjuntamente. O ribavirin inibe a fosforilação da zidovudina a sua forma trifosfato ativa.

A administração das formas orais com uma alimentação altamente gordurosa pode diminuir o índice e a extensão da absorção.

**REAÇÕES ADVERSAS**

As reações e os efeitos mais frequentes, provocados pela zidovudina, são granulocitopenia e anemia, efeitos estes inversamente relacionados com a contagem de linfócitos CD<sub>4</sub> (T<sub>4</sub>), e com a contagem de granulócitos e, diretamente relacionados com a dose e a duração do tratamento. Com menos frequência podem ocorrer alterações na contagem de plaquetas. A anemia comumente torna-se significativa após 4 a 6 semanas de tratamento e, os sintomas relacionados com a anemia são: palidez, cansaço e fraqueza. Podem ocorrer ainda, mais raramente, desconforto abdominal, náusea, perda de apetite, mal-estar, atrofia muscular, prostração, fraqueza, confusão mental, cefaléia, insônia, mialgia, hiperpigmentação das unhas. Após a descontinuação da medicação, a persistência de febre, calafrios, dor de garganta, palidez, cansaço incomum ou fraqueza, indicam possível depressão da medula óssea. A zidovudina pode provocar alterações na percepção do sabor, inchaço dos lábios e língua e feridas na boca.

**POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O comprimido deve ser tomado com um pouco de líquido, sem mastigar.

**Adultos:** Uma dose inicial de 200mg de zidovudina a cada 4 horas é recomendada para pacientes com peso médio de 70kg. O esquema posológico ideal deve ser determinado pois pode variar de paciente para paciente. A eficácia das doses mais baixas no tratamento ou prevenção de disfunções neurológicas associadas ao HIV ou de tumores malignos não é conhecida. Para pacientes assintomáticos o tratamento com zidovudina é controverso; uma dose de 500mg diária tem sido utilizada.

**Crianças:** Para crianças com mais de 3 meses a 12 anos a dose inicial recomendada é de 180mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal a cada 6 horas. A dose máxima não deve exceder 200mg a cada 6 horas. O regime terapêutico ideal ainda não foi estabelecido e pode variar de paciente para paciente.

**SUPERDOSAGEM**

Os dados disponíveis sobre as conseqüências da ingestão de superdoses agudas são limitados. Não foi identificado nenhum sintoma específico nestes casos. Os pacientes devem ser acompanhados com rigor para verificação de evidência de toxicidade e receber o tratamento de suporte necessário. A diálise peritoneal ou hemodíalise não parecem eficazes para eliminar a zidovudina, embora outros análogos de glicosídeos sejam parcialmente removíveis.

**"ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO**

**CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS.**

**"ATENÇÃO: EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO".**

**CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A30° C), AO ABRIGO DA LUZ E UMIDADE.**

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**PROIBIDA A VENDANO COMÉRCIO.**

Registro M.S. - 1.0884.0308.0060 - cápsula de 100 mg - frasco plástico com 90 cápsulas.  
Registro M.S. - 1.0884.0308.0044 - cápsula de 100 mg - frasco plástico com 100 cápsulas.

Farmacêutico Responsável: Dra. Maria Aparecida Rodrigues - CRF - GON° 1.328  
N° lote - Data fabricação - Prazo de validade: vide frasco

**ESTADO DE GOIÁS - SECRETARIA DA SAÚDE**  
**IQUEGO - INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S.A.**

Av. Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga - GOIÂNIA - GOIÁS  
CX Postal: 15.102 - CEP.: 74.450-010

CNPJ Nº 01.541.283/0001-41 - Indústria Brasileira



IQ.11010926100