



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-68928030-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-68928030-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LAZINEVIR / LAMIVUDINA – ZIDOVUDINA – NEVIRAPINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 150 mg – ZIDOVUDINA 300 mg – NEVIRAPINA 200 mg; aprobada por Certificado N° 53495.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada LAZINEVIR / LAMIVUDINA – ZIDOVUDINA – NEVIRAPINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 150 mg – ZIDOVUDINA 300 mg – NEVIRAPINA 200 mg; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-34554377-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-34553982-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-34554751-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-34555149-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53495, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-68928030-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.06.17 10:09:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.17 10:10:40 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

**LAZINEVIR®
LAMIVUDINA 150 mg-ZIDOVUDINA 300 mg-NEVIRAPINA 200 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Principios activos	
Lamivudina	150,0 mg
Zidovudina	300,0 mg
Nevirapina	200,0 mg
Excipientes	
Celulosa microcristalina	120,0 mg
Croscarmelosa sódica	50,0 mg
Talco	42,1 mg
PVP K 30	50,0 mg
Almidón de maíz	80,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Methocel E 5 PR	14,1 mg
Polietilenglicol 6000	5,8 mg
Dióxido de titanio	6,4 mg
Isopropanol	9,3 mg
Cloruro de metileno	0,3 mg
Kollidon VA-64	1,6 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto.

LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Forma de conservación:

Conservar en su envase original, al abrigo de la luz y la humedad, a temperatura ambiente, entre 15 °C y 30° C.

Presentación:

Cada envase contiene: 200 comprimidos recubiertos de Lazinevir®.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO
SOCIAL DE LA NACIÓN
CERTIFICADO Nº 53.495**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 Nº 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:

Donato Zurlo y CIA S.R.L.
Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:

Argenpack S.A.
Donato Zurlo y CÍA. S.R.L.
Vicrofer S.R.L.
Arcano S.A.

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos de Lazinevir®



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68928030 ROT UHE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.27 17:05:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.27 17:05:15 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

**LAZINEVIR
LAMIVUDINA 150 mg- ZIDOVUDINA 300 mg- NEVIRAPINA 200 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Principios activos	
Lamivudina	150,0 mg
Zidovudina	300,0 mg
Nevirapina	200,0 mg
Excipientes	
Celulosa microcristalina	120,0 mg
Croscarmelosa sódica	50,0 mg
Talco	42,1 mg
PVP K 30	50,0 mg
Almidón de maíz	80,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Methocel E 5 PR	14,1 mg
Polietilenglicol 6000	5,8 mg
Dióxido de titanio	6,4 mg
Isopropanol	9,3 mg
Cloruro de metileno	0,3 mg
Kollidon VA-64	1,6 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Forma de conservación:

Conservar en su envase original, al abrigo de la luz y la humedad, a temperatura ambiente, entre 15 °C y 30° C.

LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Presentación:

Cada envase contiene: 10 comprimidos recubiertos de Lazinevir®.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO
SOCIAL DE LA NACIÓN
CERTIFICADO Nº 53.495**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 Nº 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:

Donato Zurlo y CIA S.R.L.
Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:

Argenpack S.A.
Donato Zurlo y CÍA. S.R.L.
Vicrofer S.R.L.
Arcano S.A.

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, 100 comprimidos recubiertos de Lazinevir®.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68928030 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.27 17:04:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.27 17:03:04 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LAZINEVIR®

**LAMIVUDINA 150 mg- ZIDOVUDINA 300 mg- NEVIRAPINA 200 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Principios activos	
Lamivudina	150,0 mg
Zidovudina	300,0 mg
Nevirapina	200,0 mg
Excipientes	
Celulosa microcristalina	120,0 mg
Croscarmelosa sódica	50,0 mg
Talco	42,1 mg
PVP K 30	50,0 mg
Almidón de maíz	80,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Methocel E 5 PR	14,1 mg
Polietilenglicol 6000	5,8 mg
Dióxido de titanio	6,4 mg
Isopropanol	9,3 mg
Cloruro de metileno	0,3 mg
Kollidon VA-64	1,6 mg

Vía de administración: Oral

INDICACIONES

Lazinevir® está indicado para el tratamiento de la infección por VIH, una vez que los pacientes hayan estabilizado el régimen de mantenimiento de nevirapina 200 mg por día, y hayan demostrado adecuada tolerabilidad a nevirapina.


 LABORATORIOS RICHMOND
 Färm. Myriam J. Rozenberg
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15781


 LABORATORIOS RICHMOND
 Lic. Elvira Zini
 Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Nevirapina: Es un INNTR del VIH-1. La nevirapina es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa del VIH-1, pero no tiene un efecto inhibitor biológicamente significativo sobre la transcriptasa inversa del VIH-2 y sobre las polimerasas de ADN eucarióticas α , β , γ o δ .

Lamivudina: Es un análogo de nucleósidos que tienen actividad contra el VIH. Tiene actividad contra el virus de la hepatitis B (VHB). Se metaboliza intracelularmente a su resto activo, lamivudina 5'-trifosfato (TP). El principal modo de acción de la lamivudina trifosfato es la terminación de la cadena de la transcripción inversa viral.

Zidovudina: Es un análogo de nucleósidos que tienen actividad contra el VIH. Se metaboliza intracelularmente a su resto activo, zidovudina 5'-TP. El principal modo de acción de la zidovudina trifosfato es la terminación de la cadena de la transcripción inversa viral.

Actividad antiviral in vitro

Nevirapina: La nevirapina tuvo actividad antiviral *in vitro* frente a aislados de VIH-1 del grupo M de los clados A, B, C, D, F, G y H, y formas recombinantes circulantes (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF replicadas en células de renales embrionarias humanas de la línea 293. Se obtienen valores de EC50 similares en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de monocitos o línea celular linfoblastoide. La nevirapina no tuvo actividad antiviral en cultivos celulares contra aislados de VIH-1 del grupo O o aislados de VIH-2.

La nevirapina en combinación con efavirenz mostró una fuerte actividad antagónica anti-VIH-1 *in vitro* y fue aditiva al antagonismo del inhibidor de la proteasa ritonavir o el inhibidor de la fusión enfuvirtida. La nevirapina mostró actividad anti-VIH-1 de aditiva a sinérgica en combinación con los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir, y los nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTIs) abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir. La actividad anti-VIH-1 de nevirapina fue antagonizada por el medicamento anti-VHB adefovir y por el medicamento anti-VHC ribavirina *in vitro*.

Lamivudina: La lamivudina tiene actividad inhibitoria selectiva contra la replicación de VIH-1 y VIH-2 *in vitro*. La lamivudina también es activa contra los aislamientos clínicos del VIH resistentes a la zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina y nevirapina).

Zidovudina: Tiene actividad inhibitoria selectiva contra la replicación de VIH-1 y VIH-2 *in vitro*. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina e interferón alfa).

Resistencia

Nevirapina: Los aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida (100-250 veces) a la nevirapina emergen en cultivos celulares. El análisis genotípico mostró mutaciones en el gen de VIH-1 RT Y181C y/o V106A dependiendo de la cepa de virus y la línea celular empleada. El tiempo hasta la aparición de la resistencia a la nevirapina en el cultivo celular no se modificó cuando la selección incluyó nevirapina en combinación con varios otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI).

El análisis genotípico de aislamientos de pacientes sin tratamiento antirretroviral que experimentaron falla virológica que recibieron nevirapina una vez al día o dos veces al día en combinación con lamivudina y estavudina durante 48 semanas mostró que los aislamientos de 8/25 y 23/46 pacientes, respectivamente, contenían una o más de las siguientes sustituciones asociadas a la resistencia INNTR: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L y M230L.

Lamivudina: La resistencia del VIH-1 a la lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido M184V cerca del sitio activo de la transcriptasa inversa viral (RT). Esta variante surge tanto *in vitro* como en pacientes infectados por VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que contiene lamivudina. Los mutantes M184V muestran una susceptibilidad muy reducida a la lamivudina y muestran una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*.

Los datos *in vitro* tienden a sugerir que la continuación de la lamivudina en el régimen antirretroviral a pesar del desarrollo de M184V podría proporcionar una actividad antirretroviral residual (probablemente a través de un deterioro viral). La relevancia clínica de estos hallazgos no está establecida. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y excluyen cualquier conclusión confiable en el campo. En cualquier caso, la iniciación del tratamiento con INTI activos siempre debe ser preferible al mantenimiento de la terapia con lamivudina.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Por lo tanto, debe considerarse mantener el tratamiento con lamivudina a pesar de la aparición de la mutación M184V solo en los casos en que no haya otros INTIs activos disponibles.

Zidovudina: Los estudios *in vitro* indican que los aislamientos de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando simultáneamente adquieren resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la relevancia clínica de tales hallazgos sigue sin estar bien definida.

Resistencia cruzada

Nevirapina: La rápida aparición de cepas de VIH que son resistentes a las INNTR se ha observado *in vitro*. Se espera resistencia cruzada a la delavirdina y efavirenz después de un fallo virológico con nevirapina. Dependiendo de los resultados de las pruebas de resistencia, se puede usar posteriormente un régimen que contenga etravirina. La resistencia cruzada entre la nevirapina y los inhibidores de la proteasa del VIH, los inhibidores de la integrasa del VIH o los inhibidores de la entrada del VIH es poco probable porque los objetivos enzimáticos involucrados son diferentes. De manera similar, el potencial de resistencia cruzada entre nevirapina y NRTI es bajo porque las moléculas tienen diferentes sitios de unión en la transcriptasa inversa.

Lamivudina: La resistencia cruzada conferida por el M184V RT está limitada dentro de la clase de inhibidores de nucleósidos de los agentes antirretrovirales.

La zidovudina y estavudina mantienen sus actividades antirretrovirales contra el VIH-1 resistente a la lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral contra el VIH-1 resistente a lamivudina que alberga solo la mutación M184V. El mutante RT M184V muestra una disminución <4 veces mayor en la susceptibilidad a la didanosina; Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* no se han estandarizado y los resultados pueden variar según los factores metodológicos. La lamivudina muestra una baja citotoxicidad para los linfocitos de sangre periférica, para las líneas celulares de linfocitos y monocitos macrófagos establecidos y para una variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

Zidovudina: La resistencia a los análogos de la timidina (de los cuales la zidovudina es una) está bien caracterizada y se confiere por la 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 mediante la combinación de mutaciones en los codones 41 y 215 o por la acumulación

de al menos cuatro de las seis mutaciones. Estas mutaciones del análogo de timidina por sí solas no causan un alto nivel de resistencia cruzada a cualquiera de los otros nucleósidos, lo que permite el uso posterior de cualquiera de los otros inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados.

Dos patrones de mutaciones de resistencia a múltiples fármacos, el primero caracterizado por mutaciones en la transcriptasa inversa del VIH en los codones 62, 75, 77, 116 y 151 y el segundo involucra una mutación T69S más un inserto de 6 bases en la misma posición, resultado en la resistencia fenotípica a la zidovudina, así como a los otros INTI aprobados. Cualquiera de estos dos patrones de mutaciones de resistencia a múltiples nucleósidos limita severamente las opciones terapéuticas futuras.

Propiedades farmacocinéticas

El producto Lazinevir® ha demostrado en un estudio llevado a cabo con 30 voluntarios sanos ser bioequivalente a la terapia combinada de 3TC Complex® comprimidos recubiertos más Viramune® comprimidos recubiertos

Absorción

Nevirapina: Se absorbe fácilmente (> 90%) después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta en adultos sanos después de la administración de una dosis única fue de $93 \pm 9\%$ (SD media) para un comprimido de 50 mg. Las concentraciones máximas de nevirapina en plasma de $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) se alcanzaron a las 4 horas después de una dosis única de 200 mg. Después de las dosis múltiples, las concentraciones máximas de nevirapina parecen aumentar linealmente en el rango de dosis de 200 a 400 mg/día. Los datos reportados en la literatura de pacientes infectados con VIH sugieren una $C_{\text{máx}}$ en estado estable de $5,74 \mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44) y una $C_{\text{mín}}$ de $3,73 \mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08) con un AUC de $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (96,0 -143,5) en pacientes que toman 200 mg de nevirapina dos veces al día. Otros datos publicados apoyan estas conclusiones. La eficacia a largo plazo parece ser más probable en pacientes con niveles mínimos de nevirapina superiores a $3,5 \mu\text{g/ml}$.

Lamivudina: La lamivudina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad de la lamivudina oral en adultos es normalmente entre 80-85%

Zidovudina: La zidovudina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad de la zidovudina oral en adultos es normalmente entre 60-70%.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Distribución

Nevirapina: La nevirapina es lipófila y es esencialmente no ionizada a pH fisiológico. Después de la administración intravenosa a adultos sanos, el volumen de distribución (V_{dss}) de nevirapina fue de $1,21 \pm 0,09$ l/kg, lo que sugiere que la nevirapina está ampliamente distribuida en humanos. La nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y se encuentra en la leche materna. La unión a proteínas plasmáticas es del 60% en el rango de concentración plasmática de 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones de nevirapina en el líquido cefalorraquídeo humano fueron del 45% ($\pm 5\%$) de las concentraciones en plasma; esta relación es aproximadamente igual a la fracción no unida a la proteína plasmática.

Lamivudina: La lamivudina muestra una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis terapéutica y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática albúmina (<36% de albúmina sérica *in vitro*).

Zidovudina: Los estudios intravenosos con zidovudina mostraron que el volumen medio aparente de distribución es de 1,6 l/kg. La unión a la proteína plasmática de zidovudina es del 34% al 38%. No se anticipan interacciones que involucren el desplazamiento del sitio de unión con el uso en combinación de lamivudina y zidovudina.

Biotransformación y eliminación

Nevirapina: Los estudios *in vivo* en humanos y en estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que la nevirapina se biotransforma ampliamente a través del metabolismo del citocromo P450 (oxidativo) a varios metabolitos hidroxilados. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos sugieren que el metabolismo oxidativo de nevirapina está mediado principalmente por las isozimas del citocromo P450 de la familia CYP3A, aunque otras isozimas pueden tener un papel secundario. La nevirapina se excreta principalmente por orina. El metabolismo del citocromo P450, la conjugación con glucurónidos y la excreción urinaria de metabolitos glucuronidados representan la vía principal de biotransformación y eliminación de nevirapina en humanos. La excreción renal juega un papel menor en la eliminación del compuesto original.

Se ha demostrado que la nevirapina es un inductor de las enzimas metabólicas del citocromo P450 hepático. La farmacocinética de la autoinducción se caracteriza por un aumento de aproximadamente 1,5 a 2 veces el aclaramiento oral aparente de nevirapina a medida que el tratamiento continúa desde una dosis única hasta dos a cuatro semanas de dosis con 200-400 mg/día. La autoinducción también produce una



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

disminución correspondiente en la semivida de la fase terminal de nevirapina en plasma de aproximadamente 45 horas (dosis única) a aproximadamente 25-30 horas después de una dosis múltiple con 200-400 mg/día.

Lamivudina: El metabolismo de lamivudina es la menor vía de eliminación. Lamivudina se elimina predominantemente sin cambios por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de los medicamentos con lamivudina es baja debido a la pequeña extensión del metabolismo hepático (5-10%) y la baja unión al plasma.

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es de aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico. Los estudios en pacientes con insuficiencia renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se requiere una reducción de la dosis de lamivudina en pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min. Dado que Lazinevir® es un comprimido de dosis fija, y no se puede alterar la dosificación de los componentes individuales, los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min no deben tomar Lazinevir®.

Zidovudina: El 5'-glucurónido de zidovudina es el principal metabolito tanto en plasma como en orina, y representa aproximadamente el 50–80% de la dosis administrada eliminada por excreción renal. La 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT) se ha identificado como un metabolito de zidovudina después de la administración intravenosa.

De los estudios con zidovudina intravenosa, la semivida plasmática terminal media fue de 1,1 horas y el aclaramiento sistémico medio fue de 1,6 l/h/kg. El aclaramiento renal de zidovudina se estima en 0,34 l/h/kg, lo que indica filtración glomerular y secreción tubular activa por los riñones. Las concentraciones de zidovudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

POBLACIONES ESPECIALES

Nevirapina:

Género y pacientes ancianos

Las pacientes femeninas mostraron una eliminación de nevirapina un 13,8% más baja que los pacientes masculinos. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Dado que ni el peso corporal ni el índice de masa corporal (IMC) tuvieron influencia sobre el aclaramiento de nevirapina, el efecto del género no puede explicarse por el



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

tamaño corporal. La farmacocinética de nevirapina en adultos infectados con VIH-1 no parece cambiar con la edad (rango 19-68 años) o raza (negra, hispana o caucásica). La nevirapina no se ha investigado específicamente en pacientes mayores de 65 años.

Lamivudina y zidovudina:

Embarazo

La farmacocinética de lamivudina y zidovudina fue similar a la de las mujeres no embarazadas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y niños de 12 años que pesen más de 50 Kg

Se considera adecuado establecer el régimen de mantenimiento previo al tratamiento con Lazinevir®, debido a que reduce la frecuencia de erupción, el cual consiste en la administración de nevirapina 200 mg al día durante los primeros 14 días. Consulte el prospecto del medicamento utilizado para el régimen de mantenimiento previo al tratamiento con Lazinevir®, para obtener información más detallada sobre el mismo.

Administración

La vía de administración de Lazinevir® es oral.

Los comprimidos de Lazinevir® deben tomarse con líquido, y no deben triturarse ni masticarse. Lazinevir® puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis a administrar consiste en un comprimido de Lazinevir® dos veces al día (dos comprimidos de Lazinevir® a diario).

Puede producirse una sobreexposición farmacocinética de zidovudina, por lo que se debe garantizar estrecha vigilancia a los pacientes bajo tratamiento con Lazinevir®.

Los comprimidos de Lazinevir® no deben utilizarse en niños que pesen menos de 50 kg, ya que la dosis no puede ajustarse adecuadamente al peso del niño.

En niños que pesen menos de 50 kg, la lamivudina, zidovudina y nevirapina deben tomarse como formulaciones separadas de acuerdo con las recomendaciones de dosificación prescritas para estos productos. Para estos pacientes y para los pacientes que no pueden tragar comprimidos, hay soluciones orales de lamivudina, nevirapina y zidovudina disponibles en el mercado.

Hay toxicidades que requieren la interrupción de la terapia con nevirapina, un componente de Lazinevir®.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

Para las situaciones en las que es necesario interrumpir el tratamiento con uno de los principios activos de Lazinevir® o reducir la dosis, hay disponibles preparaciones separadas de lamivudina, zidovudina y nevirapina en comprimidos/cápsulas y solución oral.

Los pacientes que interrumpan la dosificación de Lazinevir® durante más de 7 días deben reiniciar el régimen de mantenimiento de dos semanas (dosis única del principio activo nevirapina) previo a reestablecer el tratamiento con Lazinevir®.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

Nevirapina: La nevirapina no se ha investigado en pacientes mayores de 65 años.

Lamivudina y zidovudina: No se dispone de datos específicos, sin embargo, se recomienda atención especial en este grupo de pacientes debido a cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

Insuficiencia renal

Las concentraciones de lamivudina y zidovudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal debido a la disminución del aclaramiento.

Por lo tanto, se recomienda que se administren preparaciones separadas de nevirapina, lamivudina, zidovudina a pacientes con función renal reducida (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min). Los médicos deben consultar la información de prescripción individual para estos medicamentos

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada pueden ser tratados con Lazinevir®.

Lazinevir® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con reacciones adversas hematológicas debido a zidovudina

En pacientes en los que el nivel de hemoglobina cae por debajo de 9 g/dL o 5,59 mmol/L; o el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1,0 \times 10^9/L$, se deben usar preparaciones separadas de lamivudina, zidovudina y nevirapina. Los médicos deben consultar la información de prescripción individual para estos medicamentos.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada la administración de Lazinevir® a pacientes para los que se conoce hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Contraindicación debido a nevirapina

La administración de Lazinevir® está contraindicada en:

- Pacientes que hayan requerido una interrupción permanente por erupción cutánea grave, erupción cutánea acompañada de síntomas constitucionales, reacciones de hipersensibilidad o hepatitis clínica debida a nevirapina.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) o con valores ASAT o ALAT > 5 ULN antes del tratamiento hasta que los valores basales de ASAT/ALAT se estabilicen <5 ULN.
- Pacientes que antes tenían ASAT o ALAT > 5 ULN durante la terapia con nevirapina y que tuvieron recurrencia de anomalías de la función hepática tras la administración de nevirapina.
- Pacientes que utilicen preparados de hierbas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y efectos clínicos de la nevirapina.

Contraindicación debido a zidovudina

La administración Lazinevir® está contraindicada en pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (<0,75 x 10⁹/L) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (<7,5 g/dL o 4,65 mmol/L).

ADVERTENCIAS

Si bien se ha demostrado que la supresión viral efectiva con terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual.

Se recomienda que se administren preparaciones separadas de lamivudina, zidovudina y nevirapina en los casos en que sea necesario un ajuste de la dosis. En estos casos, el médico debe consultar la información de prescripción individual para estos medicamentos.

Lazinevir® es una combinación de dosis fija, por lo que no debe ser coadministrado en forma concomitante con lamivudina, zidovudina y nevirapina.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

Lamivudina: Lazinevir® no debe administrarse medicamentos que contengan emtricitabina.

No se recomienda la combinación de lamivudina, un componente de Lazinevir®, con cladribina.

Zidovudina: Se debe evitar el uso concomitante de estavudina con zidovudina, un componente de Lazinevir®.

Nevirapina: La nevirapina no debe utilizarse como único antirretroviral activo (exceptuando el régimen de mantenimiento de 14 días), ya que la monoterapia con cualquier antirretroviral ha demostrado resistencia viral.

Los datos farmacocinéticos disponibles sugieren que no se recomienda el uso concomitante de rifampicina y nevirapina. Además, no se recomienda combinar los siguientes compuestos con nevirapina: efavirenz, ketoconazol, delavirdina, etravirina, rilpivirina, elvitegravir (en combinación con cobicistat), atazanavir (en combinación con ritonavir), boceprevir; fosamprenavir (si no se coadministra con dosis bajas de ritonavir).

Las primeras 18 semanas de terapia con nevirapina, un componente de Lazinevir®, es un período crítico que requiere una estrecha vigilancia de los pacientes para revelar la posible aparición de reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales (incluidos los casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) y hepatitis grave/insuficiencia hepática. El mayor riesgo de reacciones hepáticas y cutáneas ocurre en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo de cualquier evento hepático continúa más allá de este período y el monitoreo debe continuar a intervalos frecuentes. El sexo femenino y los recuentos de CD4 más altos ($> 250/\text{mm}^3$ en mujeres adultas y $> 400/\text{mm}^3$ en hombres) al inicio del tratamiento con nevirapina, un componente de Lazinevir®, se asocian con un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas si el paciente tiene ARN de VIH-1 en plasma detectable, es decir, una concentración ≥ 50 copias/ml, al inicio del tratamiento con nevirapina, un componente de Lazinevir®. Como se ha observado hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal en estudios controlados y no controlados, predominantemente en pacientes con una carga viral de VIH-1 en plasma de 50 copias/ml o más, no debe iniciarse la nevirapina, un componente de Lazinevir®, en mujeres adultas con recuentos de células CD4 superiores a 250 células/ mm^3 o en varones adultos con

LAZINEVIR®

recuentos de células CD4 superiores a 400 células/mm³, que tienen un ARN de VIH-1 en plasma detectable, a menos que el beneficio supere el riesgo.

En algunos casos, la lesión hepática ha progresado a pesar de la interrupción del tratamiento. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de hepatitis, reacción cutánea grave o reacciones de hipersensibilidad deben suspender la nevirapina en el régimen de mantenimiento o bien Lazinevir®, que contiene nevirapina, y buscar evaluación médica de inmediato. La nevirapina no debe reiniciarse después de reacciones severas de hígado, piel o hipersensibilidad.

La dosis de nevirapina debe respetarse estrictamente en el período de inicio de 14 días.

Pacientes coinfectados con el VHC

Zidovudina: No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con Lazinevir®, debido a que la combinación zidovudina y ribavirina produce mayor riesgo de anemia.

Reacciones cutáneas

Nevirapina: Se han producido reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales, incluidos casos fatales, en pacientes tratados con nevirapina (un componente de Lazinevir®) principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Estos incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción, hallazgos constitucionales y afectación visceral. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Los pacientes deben ser vigilados de cerca si se produce una erupción aislada. La nevirapina (en el régimen de mantenimiento) o bien Lazinevir® debe interrumpirse permanentemente en cualquier paciente que experimente una erupción grave o una erupción acompañada de síntomas constitucionales (como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, o malestar general), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, o necrólisis epidérmica tóxica. La nevirapina (en el régimen de mantenimiento) o bien Lazinevir® debe interrumpirse permanentemente en cualquier paciente que experimente una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal).

La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

LAZINEVIR®

Se ha observado rhabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina.

Se ha demostrado que el uso concomitante de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina.

Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea que reciban nevirapina o una terapia que no contenga nevirapina.

Se debe informar a los pacientes que la erupción es una toxicidad importante de nevirapina. Se les debe recomendar que notifiquen de inmediato a su médico cualquier erupción y eviten demoras entre los síntomas iniciales y la consulta médica. La mayoría de las erupciones asociadas con nevirapina ocurren dentro de las primeras 6 semanas del inicio de la terapia. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar la aparición de erupciones durante este período. Se debe indicar a los pacientes que si se produce una erupción durante el período de régimen de mantenimiento de dos semanas, no se iniciará el tratamiento con Lazinevir® hasta que se resuelva la erupción. El régimen de dosificación de 200 mg una vez al día no debe continuarse más allá de los 28 días, momento en el cual se debe buscar un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infraexposición y resistencia.

Cualquier paciente que experimente una erupción grave o una erupción acompañada de síntomas constitucionales como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, o malestar general, debe suspender el medicamento e inmediatamente buscar evaluación médica. En estos pacientes no se debe reiniciar la terapia con nevirapina en el régimen de mantenimiento o bien Lazinevir®, según corresponda.

Si los pacientes presentan sospecha de erupción, se deben realizar pruebas de la función hepática. Los pacientes con elevaciones moderadas a severas (ASAT o ALAT > 5 ULN) deben suspender permanentemente el tratamiento con Lazinevir® ya que contiene nevirapina.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Si se produce una reacción de hipersensibilidad, caracterizada por erupción con síntomas constitucionales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal, el tratamiento con Lazinevir® que contiene nevirapina, debe interrumpirse permanentemente y no debe volver a ser readministrado.

Eventos hepáticos

Nevirapina: Se ha producido hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal, incluyendo casos de hepatitis fulminante fatal, en pacientes tratados con nevirapina, un componente de Lazinevir®. Las primeras 18 semanas de tratamiento es un período crítico que requiere una estrecha vigilancia. El riesgo de reacciones hepáticas es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo continúa más allá de este período y el monitoreo del paciente debe continuar a intervalos frecuentes a lo largo del tratamiento.

Se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina, un componente de Lazinevir®.

El aumento de los niveles de ASAT o ALAT $\geq 2,5$ ULN y/o la coinfección con hepatitis B y/o C al inicio del tratamiento antirretroviral se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas vinculado al tratamiento con nevirapina, un componente de Lazinevir® en pacientes sin tratamiento previo. Las mujeres tienen un riesgo tres veces mayor que los hombres de eventos hepáticos sintomáticos, a menudo asociados con erupciones cutáneas (5,8% versus 2,2%), y el riesgo de eventos hepáticos sintomáticos con nevirapina es mayor en pacientes sin tratamiento previo para ambos sexos con ARN del VIH-1 detectable en plasma con mayores recuentos de CD4 al inicio de la terapia con nevirapina.

En una revisión retrospectiva de pacientes predominantemente con una carga viral de VIH-1 en plasma de 50 copias/ml o más, las mujeres con recuentos de CD4 > 250 células/mm³ tuvieron un riesgo 12 veces mayor de reacciones adversas hepáticas sintomáticas en comparación con las mujeres con recuento de CD4 <250 células/mm³ (11,0% versus 0,9%). Se observó un aumento del riesgo en hombres con ARN del VIH-1 detectable en plasma y recuentos de CD4 >400 células/mm³ (6,3% versus 1,2% para hombres con recuento de CD4 <400 células/mm³). En pacientes con carga viral en plasma no detectable (es decir, <50 copias/ml) no se ha detectado aumento del riesgo de toxicidad basado en los umbrales de recuento de CD4.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

Se debe informar a los pacientes que las reacciones hepáticas son una de las principales toxicidades de nevirapina, un componente de Lazinevir®, que requieren control estricto durante las primeras 18 semanas. Debe llevarle al paciente a solicitar una evaluación médica inmediata, la cual debe incluir pruebas de la función hepática, para asesorarse sobre si es necesario interrumpir el tratamiento con Lazinevir®.

Monitorización del hígado

Nevirapina: Las pruebas clínicas, que incluyen pruebas de función hepática, deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con Lazinevir®, y en intervalos apropiados durante la terapia.

Se han reportado pruebas anormales de función hepática con nevirapina, algunas en las primeras semanas de tratamiento.

Las elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas se describen con frecuencia y no son necesariamente una contraindicación para usar Lazinevir®. Las elevaciones asintomáticas de GGT no son una contraindicación para continuar la terapia.

El monitoreo de las pruebas hepáticas se debe realizar cada dos semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, en el tercer mes y luego regularmente. Se debe realizar una prueba de prueba hepática si el paciente experimenta signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad.

Si los valores de ASAT o ALAT $\geq 2,5$ ULN antes o durante el tratamiento, las pruebas de hígado se deben monitorear con más frecuencia durante las visitas clínicas regulares.

La nevirapina, en el régimen de mantenimiento o bien Lazinevir®, no debe administrarse a pacientes con ASAT o ALAT previo al tratamiento > 5 ULN hasta que la línea de base de ASAT/ALAT esté estabilizada < 5 ULN.

Los médicos y los pacientes deben estar atentos a los signos prodrómicos o los hallazgos de hepatitis, como anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinuria, heces acólicas, hepatomegalia o sensibilidad del hígado al tacto. Se debe instruir a los pacientes para que busquen atención médica de inmediato si esto ocurre.

Si ASAT o ALAT aumentan a > 5 ULN durante el tratamiento, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con Lazinevir®, debido a que contiene nevirapina.

Si ASAT y ALAT vuelven a los valores de referencia y si el paciente no presenta signos o síntomas clínicos de hepatitis, erupción cutánea, síntomas constitucionales u otros hallazgos sugerentes de insuficiencia de un órgano, puede ser posible reintroducir el tratamiento con Lazinevir®, según el caso, régimen de dosis inicial de 200 mg/día de

LAZINEVIR®

nevirapina durante 14 días (terapia de inicio), seguido de la dosificación habitual de Lazinevir®. En estos casos, se requiere una monitorización hepática más frecuente. Si las anomalías de la función hepática se repiten, la nevirapina debe interrumpirse permanentemente.

Si se produce hepatitis clínica, caracterizada por anorexia, náuseas, vómitos, ictericia y hallazgos de laboratorio (como anomalías moderadas o graves de las pruebas de función hepática (excluyendo GGT)), Lazinevir® que contiene nevirapina, debe interrumpirse permanentemente. Lazinevir® no debe ser administrado nuevamente a pacientes que hayan requerido la interrupción permanente de la hepatitis clínica debido a la nevirapina.

Tratamiento concomitante del VIH y hepatitis

Si es apropiado, la iniciación de la terapia anti hepatitis B debería estar garantizada.

Lazinevir® es una combinación de dosis fija de lamivudina, zidovudina y nevirapina, por lo tanto Lazinevir® no debería ser administrado en forma concomitante con lamivudina, zidovudina o nevirapina. La información de prescripción completa de todos los medicamentos que sean considerados para el uso concomitante con Lazinevir® debe ser consultada antes de iniciar la terapia combinada.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos graves y potencialmente fatales.

En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B o C, consulte también la información relevante en los prospectos de los medicamentos concomitantes.

Transmisión sexual

Nevirapina:

La nevirapina puede reducir las concentraciones plasmáticas de los métodos anticonceptivos hormonales, a excepción de la Depo-medroxiprogesterona acetato (DMPA).

Se debe monitorear el efecto terapéutico cuando se utiliza nevirapina de forma concomitante con terapia hormonal posmenopáusica.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Lamivudina, zidovudina, nevirapina: Si bien se ha demostrado que la supresión viral efectiva con terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual.

Por este motivo, y para reducir el riesgo de transmisión del VIH, se recomienda un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, el uso de preservativo).

Las precauciones para evitar la transmisión deben tomarse de acuerdo con las directrices nacionales.

Peso y parámetros metabólicos

Nevirapina: En estudios clínicos, nevirapina se ha asociado con un aumento en el colesterol HDL y una mejora general en la proporción total de colesterol HDL. Sin embargo, en ausencia de estudios específicos, se desconoce el impacto clínico de estos hallazgos. Además, nevirapina no ha demostrado causar trastornos de la glucosa.

Lamivudina, zidovudina y nevirapina: Un aumento en el peso y en los niveles de lípidos en sangre y glucosa puede ocurrir durante la terapia antirretroviral. Dichos cambios pueden estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y el estilo de vida. Para los lípidos, en algunos casos hay evidencia de un efecto de tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay evidencia sólida relacionada con este tratamiento en particular. Para el monitoreo de los lípidos y la glucosa en sangre, se hace referencia a las pautas establecidas para el tratamiento del VIH. Los trastornos de los lípidos deben tratarse de forma clínicamente apropiada.

Osteonecrosis

Nevirapina y zidovudina: La granulocitopenia se asocia frecuentemente con el uso concomitante de nevirapina y zidovudina, dos compuestos de Lazinevir®. Por lo tanto, los pacientes que reciben Lazinevir® y especialmente los pacientes con escasa reserva de médula ósea, en particular aquellos con enfermedad por VIH avanzada, tienen un mayor riesgo de granulocitopenia. En tales pacientes los parámetros hematológicos deben ser monitoreados cuidadosamente.

Lamivudina, zidovudina y nevirapina: Aunque la etiología se considera multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el índice de masa corporal más alto), se han notificado casos de osteonecrosis,



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

especialmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado. Se debe recomendar a los pacientes que consulten a un médico si experimentan dolores y dolor en las articulaciones, rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse.

Reacciones adversas hematológicas

Zidovudina: Se puede esperar que ocurran anemia, neutropenia y leucopenia (generalmente secundaria a neutropenia) en pacientes que reciben zidovudina. Estas ocurrieron con mayor frecuencia en dosis más altas de zidovudina (1200 -1500 mg/día) y en pacientes con una reserva de médula ósea deficiente antes del tratamiento, en particular con la enfermedad avanzada por VIH. Por lo tanto, los parámetros hematológicos deben monitorizarse cuidadosamente en pacientes que reciben Lazinevir®.

Estos efectos hematológicos no suelen observarse antes de la terapia de cuatro a seis semanas.

Para los pacientes con enfermedad por VIH sintomática avanzada, generalmente se recomienda que se realicen análisis de sangre al menos cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y al menos una vez al mes.

En los pacientes con enfermedad por VIH temprana, las reacciones adversas hematológicas son poco frecuentes.

Dependiendo de la condición general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menos frecuencia, por ejemplo, de uno a tres meses. Además, se puede requerir un ajuste de la dosis de zidovudina si se presenta anemia grave o mielosupresión durante el tratamiento con Lazinevir®, o en pacientes con compromiso de médula ósea preexistente, p. ej. hemoglobina <9 g/dL (5,59 mmol/L) o recuento de neutrófilos <1,0 x 10⁹/L. En estos casos, deben usarse preparaciones separadas de lamivudina, zidovudina y nevirapina. Los médicos deben consultar la información de prescripción individual para estos medicamentos.

Lipoatrofia

Zidovudina: El tratamiento con zidovudina se ha asociado con la pérdida de grasa subcutánea, que se ha relacionado con toxicidad mitocondrial. La incidencia y la gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa, que es más evidente en la cara, extremidades y glúteos, puede no ser reversible cuando se cambia a un régimen sin zidovudina.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

Los pacientes deben ser evaluados regularmente para detectar signos de lipoatrofia durante el tratamiento con zidovudina y productos que contienen zidovudina, como es el caso de Lazinevir®. La terapia debe cambiarse a un régimen alternativo si existe sospecha de desarrollo de lipoatrofia.

Acidosis láctica

Zidovudina: La acidosis láctica generalmente asociada con hepatomegalia y esteatosis hepática se ha notificado con el uso de zidovudina. Los síntomas tempranos (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 ocurrió después de algunos o varios meses de tratamiento.

El tratamiento con Lazinevir®, que contiene zidovudina, debe interrumpirse si hay hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o niveles de aminotransferasa que aumentan rápidamente.

Se debe tener precaución al administrar Lazinevir®, que contiene zidovudina a cualquier paciente (especialmente mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos para 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.

Disfunción mitocondrial después de la exposición en el útero

Relacionada principalmente con el uso de zidovudina: Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden afectar la función mitocondrial en un grado variable, que es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativos expuestos en el útero y/o posnatales a análogos de nucleósidos; estos correspondieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos eventos a menudo han sido transitorios. En raras ocasiones se han notificado trastornos neurológicos de inicio tardío (hipertensión, convulsiones, comportamiento anormal). En la actualidad, se desconoce si dichos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos

hallazgos deben considerarse para cualquier niño expuesto en el útero a análogos de nucleósidos y nucleótidos, que presenta hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones nacionales actuales sobre el uso de terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Pancreatitis

Lamivudina y zidovudina: Los casos de pancreatitis han ocurrido raramente en pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con Lazinevir® debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio que sugieran pancreatitis.

Síndrome de reactivación inmunológica

Lamivudina, zidovudina y nevirapina: En pacientes infectados con VIH con inmunodeficiencia severa en el momento de la institución del tratamiento antirretroviral combinado, puede aparecer una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar afecciones clínicas graves o empeoramiento de los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio de TARc. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado y se debe instituir el tratamiento cuando sea necesario. También se ha informado que se producen trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de la reactivación inmune; sin embargo, el tiempo informado para el inicio es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Lamivudina, zidovudina y nevirapina: Los pacientes que reciben Lazinevir® o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Trastornos hepáticos

Lamivudina y zidovudina: Si es apropiado, la iniciación de la terapia anti hepatitis B debería estar garantizada.

Lazinevir® es una combinación de dosis fija de lamivudina, zidovudina y nevirapina, por lo tanto Lazinevir® no debería ser administrado en forma concomitante con lamivudina, zidovudina o nevirapina. La información de prescripción completa de todos los medicamentos que sean considerados para el uso concomitante con Lazinevir® debe ser consultada antes de iniciar la terapia combinada.

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

Nevirapina: La seguridad y eficacia de nevirapina no se ha establecido en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Nevirapina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Los resultados farmacocinéticos sugieren que se debe tener precaución cuando se administra nevirapina a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

Lamivudina, zidovudina y nevirapina: Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos graves y potencialmente fatales.

En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B o C, consulte también la información relevante en los prospectos de los medicamentos concomitantes.

Si se suspende Lazinevir® en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B, se recomienda el monitoreo periódico de la función hepática y los marcadores de la replicación del VHB durante 4 meses, ya puede provocar una exacerbación aguda de la hepatitis.

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 dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

PRECAUCIONES

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

Lazinevir® contiene lamivudina, zidovudina y nevirapina, por lo tanto, cualquier interacción identificada para los componentes de manera individual es relevante a la hora de establecer el tratamiento con Lazinevir®. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre lamivudina, zidovudina y nevirapina.

Nevirapina: La nevirapina es un inductor de CYP3A y potencialmente del CYP2B6, con una inducción máxima que ocurre dentro de las 2 a 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento con Lazinevir®.

Los compuestos que utilizan esta vía metabólica pueden tener concentraciones plasmáticas reducidas cuando se administran conjuntamente con nevirapina, un componente de Lazinevir®. Se recomienda un control cuidadoso de la eficacia terapéutica de los medicamentos metabolizados con P450 cuando se toma en combinación con nevirapina.

La absorción de nevirapina no se ve afectada por los alimentos, los antiácidos o los medicamentos formulados con un agente tampón alcalino.

Los datos de interacción se presentan como valor de la media geométrica con un intervalo de confianza del 90% (IC del 90%) cuando estos datos estuvieron disponibles.

ND = No determinado, ↑ = Aumentado, ↓ = Disminuido, ↔ = Sin efecto



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i>		
Didanosina 100-150 mg dos veces al día	Didanosina AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosina C _{min} ND Didanosina C _{máx} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosina y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Abacavir	En los microsomas hepáticos humanos, abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450.	Lazinevir® y abacavir pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Tenofovir 300 mg cada día	Los niveles plasmáticos de tenofovir permanecen inalterados cuando se administra conjuntamente con nevirapina. Los niveles plasmáticos de nevirapina no se modificaron por la administración conjunta de tenofovir.	Tenofovir y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg cada día	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{máx} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	No se recomienda la administración conjunta de efavirenz y Lazinevir® debido a la toxicidad aditiva y a que no hay beneficio en relación a la eficacia de ningún INNTI sólo (para los resultados del estudio 2NN).
Delavirdina	La interacción no se ha estudiado.	No se recomienda la administración conjunta de Lazinevir® con INNTIs.
Etravirina	El uso concomitante de etravirina con nevirapina puede causar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de etravirina.	No se recomienda la administración conjunta de Lazinevir® con INNTIs.

Rilpivirina	La interacción no se ha estudiado.	No se recomienda la administración conjunta de Lazinevir® con INNTIs.
Inhibidores de la proteasa (IPs)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg cada día 400/100 mg cada día	Atazanavir/r 300/100 mg: Atazanavir/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/r C _{máx} ↓ 0,72 (0,60-0,86) Atazanavir/r 400/100 mg Atazanavir/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/r C _{máx} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (comparado con 300/100 mg sin nevirapina) Nevirapina AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapina C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapina C _{máx} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	No se recomienda la administración conjunta de atazanavir/ritonavir con Lazinevir®.
Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C _{máx} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapina AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapina C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapina C _{máx} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunavir y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Fosamprenavir 1.400 mg dos veces al día,	Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C _{máx} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapina AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapina C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapina C _{máx} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	No se recomienda administrar conjuntamente fosamprenavir y Lazinevir® si fosamprenavir no se administra conjuntamente con ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día	Amprenavir AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{máx} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Nevirapina AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapina C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapina C _{máx} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Fosamprenavir/ritonavir y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

LAZINEVIR®

Lopinavir/ritonavir (cápsulas) 400/100 mg dos veces al día	Pacientes adultos: Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{mín} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{máx} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Se recomienda un aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir hasta 533/133 mg (4 cápsulas) o 500/125 mg (5 comprimidos con 100/25 mg cada uno) dos veces al día con las comidas, en combinación con Lazinevir®. No se requiere ajuste de dosis cuando se administra Lazinevir® concomitantemente con lopinavir.
Ritonavir 600 mg dos veces al día	Ritonavir AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{mín} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{máx} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Nevirapina: La administración conjunta de ritonavir no da lugar a cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de nevirapina.	Ritonavir y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Saquinavir/ritonavir	Los escasos datos disponibles de saquinavir cápsulas de gelatina blanda potenciado con ritonavir no sugieren ninguna interacción clínicamente relevante entre saquinavir potenciado con ritonavir y nevirapina.	Saquinavir/ritonavir y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	No se han realizado estudios de interacciones específicos. Los escasos datos disponibles de un estudio de fase IIa en pacientes infectados por VIH han mostrado una disminución clínicamente no significativa del 20 % de la C _{mín} del TPV.	Tipranavir y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Inhibidores de fusión		
Enfuvirtida	En base a la vía metabólica, no se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre enfuvirtida y nevirapina.	Enfuvirtida y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

LAZINEVIR®

Maraviroc 300 mg cada día	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) comparado con controles históricos. No se midieron las concentraciones de nevirapina, no se prevé ningún efecto.	Maraviroc y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/cobicistat	La interacción no se ha estudiado. Cobicistat, un inhibidor del citocromo P450 3A inhibe significativamente las enzimas hepáticas, así como otras vías metabólicas. Por tanto, la administración conjunta probablemente resultaría en niveles plasmáticos de cobicistat y Lazinevir® alterados.	No se recomienda administrar conjuntamente Lazinevir® con elvitegravir en combinación con cobicistat.
Raltegravir 400 mg dos veces al día	No hay datos clínicos disponibles. Debido a la ruta metabólica de raltegravir, no se esperan interacciones.	Raltegravir y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Antibióticos		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	Claritromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Claritromicina C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Claritromicina C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH claritromicina C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH claritromicina C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C _{min} ↑ 1,28 Nevirapina C _{max} ↑ 1,24 comparado con controles históricos.	La exposición de claritromicina disminuyó significativamente; la exposición del metabolito 14-OH aumentó. Debido a que el metabolito activo de la claritromicina ha reducido la actividad frente al <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , toda la actividad frente al patógeno puede alterarse. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina, como la azitromicina. Se recomienda una estrecha monitorización de las anomalías hepáticas.

LAZINEVIR®

<p>Rifabutinina 150 o 300 mg cada día</p>	<p>Rifabutinina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutinina C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutinina C_{máx} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolito 25-O-desacetilrifabutinina AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetilrifabutinina C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetilrifabutinina C_{máx} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Se notificó un aumento clínicamente no relevante del aclaramiento aparente de nevirapina (en un 9 %) en comparación con datos históricos.</p>	<p>No se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos promedio de rifabutinina y Lazinevir®. Rifabutinina y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la gran variabilidad interpaciente, algunos pacientes pueden experimentar grandes aumentos de la exposición a rifabutinina y pueden presentar mayor riesgo de toxicidad por rifabutinina. Por lo tanto, debe tenerse precaución en la administración conjunta.</p>
<p>Rifampicina 600 mg cada día</p>	<p>Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C_{min} ND Rifampicina C_{máx} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C_{min} ↓ 0,32 Nevirapina C_{máx} ↓ 0,50 comparado con los controles históricos.</p>	<p>No se recomienda administrar conjuntamente rifampicina y Lazinevir®. Los médicos que deban tratar pacientes co-infectados de tuberculosis y que utilicen un tratamiento que contenga Lazinevir®, pueden considerar la utilización conjunta de rifabutinina en su lugar.</p>
<p>Antifúngicos</p>		
<p>Fluconazol 200 mg cada día</p>	<p>Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C_{máx} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapina: exposición: ↑ 100 % en comparación con datos históricos en que nevirapina se administró sola.</p>	<p>Debido al riesgo de mayor exposición a Lazinevir®, debe tenerse precaución si ambos medicamentos se administran simultáneamente y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.</p>
<p>Itraconazol 200 mg cada día</p>	<p>Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C_{min} ↓ 0,13 Itraconazol C_{máx} ↓ 0,62</p>	<p>Debe considerarse un aumento de la dosis de itraconazol cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente.</p>

Ketoconazol 400 mg cada día	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C _{min} ND Ketoconazol C _{máx} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: niveles plasmáticos: ↑ 1,15-1,28 en comparación con los controles históricos.	No se recomienda administrar conjuntamente ketoconazol y Lazinevir®.
Antivirales para hepatitis B y C crónicas		
Adefovir	Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por adefovir, esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Adefovir no influyó en ninguna de las isoformas CYP habituales conocidas por estar involucradas en el metabolismo de los fármacos en humanos y se excreta renalmente. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Adefovir y Lazinevir® se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis.
Boceprevir	Boceprevir se metaboliza parcialmente por el CYP3A4/5. La administración conjunta de boceprevir con medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición. Las concentraciones plasmáticas valle de boceprevir disminuyeron cuando se administró con un INNTI con una vía metabólica similar a nevirapina. El resultado clínico de esta reducción observada en la concentración valle de boceprevir no se ha evaluado directamente.	No se recomienda administrar conjuntamente boceprevir y Lazinevir®.
Entecavir	Entecavir no es un sustrato, inductor o un inhibidor de los enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de entecavir, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Entecavir y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

LAZINEVIR®

Interferones (interferones pegilados alfa 2a y alfa 2b)	Los interferones no tienen efecto conocido en el CYP 3A4 o 2B6. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Los interferones y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Telaprevir	Telaprevir se metaboliza en el hígado por el CYP3A y es un sustrato de la P-glicoproteína. Otros enzimas pueden estar involucrados en el metabolismo. La administración conjunta de telaprevir y medicamentos que inducen el CYP3A y/o P-gp puede disminuir las concentraciones plasmáticas de telaprevir. No se ha realizado un estudio de la interacción farmacológica de telaprevir con nevirapina, sin embargo, los estudios de interacción de telaprevir con un INNTI con una vía metabólica similar a nevirapina mostraron niveles reducidos de ambos. Los resultados de estudios de interacción con efavirenz indican que deben tomarse precauciones cuando se coadministra telaprevir con inductores del P450.	Deben tomarse precauciones cuando se administran conjuntamente telaprevir con nevirapina. Si se administra conjuntamente con Lazinevir®, debe considerarse un ajuste en la dosis de telaprevir.
Telbivudina	Telbivudina no es un sustrato, inductor o un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de telbivudina, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Telbivudina y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
ANTIÁCIDOS		
Cimetidina	Cimetidina: no se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina $C_{min} \uparrow 1,07$	Cimetidina y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

ANTITROMBÓTICOS		
Warfarina	La interacción entre nevirapina y el medicamento antitrombótico warfarina es compleja, con la posibilidad que se produzcan tanto aumentos como descensos en el tiempo de coagulación al utilizarse simultáneamente.	Debe garantizarse una monitorización estrecha del nivel de anticoagulación.
ANTICONCEPTIVOS		
Acetato de medroxiprogesterona (MPA) 150 mg cada 3 meses	MPA AUC ↔ MPA C _{min} ↔ MPA C _{max} ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C _{max} ↑ 1,20	La administración conjunta con Lazinevir® no modificó el efecto supresor de la ovulación de MPA. MPA y nevirapina (un componente de Lazinevir®), pueden administrarse de forma concomitante sin ajustes de dosis.
Etinil-estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción en mujeres en tratamiento con Lazinevir®. No se han establecido las dosis adecuadas de anticonceptivos hormonales (orales u otras formas de administración) con respecto a la seguridad y eficacia, a excepción del acetato de medroxiprogesterona (MPA) en combinación con nevirapina, un componente de Lazinevir®.
Noretindrona (NET) 1,0 mg cada día	NET AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	
ANALGÉSICOS/OPIOIDES		
Dosificación de metadona individualizada por paciente	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadona C _{min} ND Metadona C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Los pacientes en tratamiento con metadona que inicien una terapia con Lazinevir®, deben ser monitorizados en relación a la aparición del síndrome de abstinencia y debe ajustarse la dosis de metadona adecuadamente.

PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Los niveles séricos de nevirapina pueden disminuir por la utilización concomitante de preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto es debido a la inducción de enzimas del metabolismo del medicamento y/o proteínas de transporte producida por el hipérico.	No deben administrarse conjuntamente preparaciones a base de hierbas medicinales que contengan hipérico y Lazinevir®. Si el paciente ya está tomando hipérico, deben comprobarse los niveles de nevirapina y si es posible la carga viral e interrumpir la administración de hipérico. Los niveles de nevirapina pueden aumentar al interrumpir la administración de hipérico. En caso de ser necesario un ajuste de dosis de nevirapina, se deberá administrar nevirapina, lamivudina y zidovudina como preparaciones separadas. El efecto inductor puede continuar durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con hipérico.

Otra información

Metabolitos de nevirapina: los estudios con microsomas hepáticos humanos indicaron que la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina no se vio afectada por la presencia de dapsona, rifabutina, rifampicina y trimetoprim/sulfametoxazol.

El ketoconazol y la eritromicina inhibieron significativamente la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina.

Zidovudina: La zidovudina se metaboliza principalmente por las enzimas UGT; la administración conjunta de inductores o inhibidores de las enzimas UGT podría alterar la exposición a zidovudina.

Los datos limitados de los ensayos clínicos no indican un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas en relación a la combinación de zidovudina con cotrimoxazol (consulte la información de interacción anterior relacionada con lamivudina y cotrimoxazol), pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir a las dosis utilizadas en la profilaxis.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Se ha informado una exacerbación de la anemia debida a la ribavirina cuando la zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH, aunque el mecanismo exacto sigue sin dilucidarse. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un mayor riesgo de anemia.

Se debe considerar la posibilidad de reemplazar la zidovudina en el régimen de TARc si la anemia se ha establecido. Esto sería particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por zidovudina.

El tratamiento concomitante, especialmente el tratamiento agudo, con medicamentos 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 con zidovudina.

Lamivudina: Se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina está mediada a través de transportadores de cationes orgánicos (OCT); La administración concomitante de lamivudina con inhibidores de OCT o fármacos nefrotóxicos puede aumentar la exposición a la lamivudina.

Lamivudina y zidovudina: No se metabolizan significativamente por las enzimas del citocromo P450 (como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) no inhiben ni inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay poco potencial para las interacciones con los inhibidores de la proteasa antirretroviral, los no nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas P450.

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos. La siguiente lista no debe considerarse exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co- administración
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES		
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis.
Didanosina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
Estavudina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Combinación no recomendada.
Estavudina/Zidovudina	El antagonismo <i>in vitro</i> de la actividad anti-VIH entre estavudina y zidovudina puede provocar una disminución en la eficacia de ambos fármacos.	
MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS		
Atovaquona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Atovaquona/Zidovudina (750 mg dos veces al día con los alimentos/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑33% Atovaquona AUC ↔	
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) /Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	Lazinevir® no debe administrarse concomitantemente con Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) en pacientes que presentan insuficiencia renal. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se debe evitar.
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
ANTIFÚNGICOS		
Fluconazol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad para zidovudina.
Fluconazol/Zidovudina (400 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑74% (inhibición UGT)	

ANTICONVULSIVOS		
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Fenobarbital/Zidovudina	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de zidovudina por inducción UGT.	
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Monitorizar las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/Zidovudina	Fenitoína AUC ↑↓	
Ácido valproico/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina.
Ácido valproico/Zidovudina (250 mg o 500 mg tres veces al día/100 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑80% (inhibición UGT)	
ANTIISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)		
Ranitidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	No se requiere un ajuste de dosis.
Ranitidina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	No se requiere un ajuste de dosis.
Cimetidina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	

CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. La lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	No se recomienda el uso concomitante de lamivudina con cladribina.
OPIOIDES		
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad para zidovudina. El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesario la re-evaluación de la metadona
Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg una vez al día/200 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↑43% Metadona AUC ↔	
URICOSÚRICOS		
Probenecid/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad para zidovudina.
Probenecid/Zidovudina (500 mg cuatro veces al día/2mg/kg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑106% (inhibición UGT)	

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = ningún cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentración versus tiempo; C_{máx} = concentración máxima observada; CL/F = aclaramiento oral aparente

LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Poblaciones especiales

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil no deben usar anticonceptivos orales como único método para el control de la natalidad, ya que la nevirapina, un componente de Lazinevir®, podría disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Embarazo

Nevirapina: Los datos disponibles en la actualidad sobre mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa fetal/neonatal. Hasta la fecha no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. No se detectó teratogenicidad observable en estudios reproductivos realizados en ratas y conejas embarazadas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

La hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres con recuentos de células CD4 por encima de 250 células/mm³ con ARN de VIH-1 detectable en plasma (50 o más copias/ml), estas condiciones deben tomarse en consideración en la decisión terapéutica. No hay pruebas suficientes para demostrar que la ausencia de un mayor riesgo de toxicidad se observa en mujeres tratadas previamente que inician nevirapina con una carga viral indetectable (menos de 50 copias/ml de VIH-1 en plasma) y recuentos de células CD4 por encima de 250 células/mm³ también se aplica a mujeres embarazadas.

Se debe tener precaución al prescribir nevirapina, un componente de Lazinevir®, a mujeres embarazadas.

Zidovudina: Se ha demostrado que el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con el tratamiento posterior de los recién nacidos, reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH.

Lamivudina: Para las pacientes coinfectadas con hepatitis que están siendo tratadas con medicamentos que contienen lamivudina, como Lazinevir® y que posteriormente quedan embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de hepatitis al suspender la administración de lamivudina.

Lamivudina y zidovudina: Lamivudina y zidovudina dos ingredientes activos de Lazinevir® pueden inhibir la replicación del ADN celular y según la bibliografía, se ha demostrado que la zidovudina es un carcinógeno transplacentario en un estudio con animales. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado que los análogos de nucleósidos y nucleótidos *in vitro* e *in vivo* causan un grado variable de daño mitocondrial. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativos expuestos en el útero y/o posnatales a análogos de nucleósidos.

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas que toman lamivudina o zidovudina no indican toxicidad malformativa.

El riesgo de malformación es poco probable en los seres humanos

En base a los datos expuestos anteriormente, se recomienda el uso de Lazinevir® durante el embarazo sólo cuando los beneficios superan los riesgos para el feto.

Lactancia

Se recomienda que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión postnatal del VIH y que las madres interrumpen la lactancia si reciben nevirapina.

Nevirapina: La nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y se encuentra en la leche materna.

Lamivudina y zidovudina: Tanto lamivudina como zidovudina se excretan en la leche materna en concentraciones similares a las que se encuentran en el suero.

Lamivudina: Las concentraciones séricas de lamivudina en los lactantes amamantados de las madres tratadas por el VIH son muy bajas (<4% de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los bebés amamantados alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés de menos de tres meses de edad.

Zidovudina: 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay estudios específicos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

Nevirapina: Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar reacciones adversas como fatiga durante el tratamiento con nevirapina, un componente de Lazinevir®. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir un automóvil o al utilizar herramientas o maquinaria. Si los pacientes experimentan fatiga, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar herramientas o maquinaria.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

Nevirapina: Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los humanos más allá de los observados en estudios clínicos basados en estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. En estudios de carcinogenicidad, la nevirapina induce tumores hepáticos en ratas y ratones. Es muy probable que estos hallazgos estén relacionados con la nevirapina como un fuerte inductor de enzimas hepáticas y no debido a un modo de acción genotóxico.

Lamivudina: La lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en estudios *in vivo* a dosis que dieron concentraciones plasmáticas hasta 40-50 veces más altas que los niveles plasmáticos clínicos.

En estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratas y ratones, la lamivudina no mostró ningún potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad reproductiva, la lamivudina ha demostrado evidencia de que causa un aumento en las muertes embrionarias tempranas en crías de conejos a exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las logradas en el hombre, pero no en la rata, incluso a una exposición sistémica muy alta.

Lamivudina no fue teratogénica en estudios con animales.

Zidovudina: La zidovudina mostró efectos clastogénicos en una prueba oral de micronúcleos de dosis repetidas en ratones. También se ha observado que los linfocitos de sangre periférica de pacientes con SIDA que reciben tratamiento con zidovudina contienen un mayor número de roturas de cromosomas.

Un estudio piloto ha demostrado que la zidovudina se incorpora en el ADN nuclear de leucocitos de adultos, incluidas mujeres embarazadas, que toman zidovudina como tratamiento para la infección por VIH-1 o para la prevención de la transmisión viral de madre a hijo.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

La zidovudina también se incorporó al ADN de los leucocitos de la sangre del cordón umbilical de bebés de madres tratadas con zidovudina. Un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos comparó la zidovudina sola con la combinación de zidovudina y lamivudina en exposiciones equivalentes a las de los humanos. El estudio demostró que los fetos expuestos en el útero a la combinación presentaron un mayor nivel de incorporación de análogo de nucleósido de ADN en múltiples órganos fetales, y mostraron evidencia de más acortamiento de los telómeros que en aquellos expuestos a zidovudina como agente único. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

En estudios de carcinogenicidad oral con zidovudina en ratones y ratas, se observaron tumores epiteliales vaginales de aparición tardía. Un estudio posterior de carcinogenicidad intravaginal confirmó la hipótesis de que los tumores vaginales fueron el resultado de la exposición local a largo plazo del epitelio vaginal del roedor a altas concentraciones de zidovudina no metabolizada en la orina.

No se observaron otros tumores relacionados con la zidovudina en ninguno de los dos sexos de ninguna de las especies.

Además, se han realizado dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones. En un estudio, realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU., se administró zidovudina en dosis máximas toleradas a ratas embarazadas entre los días 12 y 18 de gestación. Un año después del nacimiento, hubo un aumento en la incidencia de tumores en los pulmones, el hígado y el tracto reproductivo femenino de las crías expuestas al nivel de dosis más alto (420 mg/kg de peso corporal).

En un segundo estudio, a los ratones se les administró zidovudina a dosis de hasta 40 mg/kg durante 24 meses, comenzando la exposición prenatal el día 10 de gestación. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a tumores epiteliales vaginales tardíos, que se observaron con una incidencia y el tiempo de aparición fueron similares en el estudio estándar de carcinogenicidad oral. El segundo estudio no proporcionó evidencia de que la zidovudina actúe como un carcinógeno transplacentario.

Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo clínico potencial supera el riesgo carcinogénico para los seres humanos.

La zidovudina tuvo un efecto similar en ambas especies, pero solo en exposiciones sistémicas muy altas.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Mutagénesis

Lamivudina y zidovudina: Ni la lamivudina ni la zidovudina son mutagénicas en las pruebas bacterianas, pero en consonancia con otros análogos de nucleósidos, inhiben la replicación del ADN celular en las pruebas *in vitro* en mamíferos, como el ensayo del linfoma de ratón.

El potencial carcinogénico de una combinación de lamivudina y zidovudina no ha sido probado.

Trastornos de la fertilidad

Nevirapina: En estudios de toxicología reproductiva, se observó evidencia de alteración de la fertilidad en ratas.

Lamivudina y zidovudina: Ni zidovudina ni lamivudina han demostrado evidencia de deterioro de la fertilidad en estudios en ratas macho y hembra. No hay datos sobre su efecto en la fertilidad femenina humana.

Zidovudina: En los hombres, no se ha demostrado que la zidovudina afecte el recuento de espermatozoides, la morfología o la motilidad.

REACCIONES ADVERSAS

En pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARc), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se ha informado que se producen trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de la reactivación inmune; sin embargo, el tiempo informado para el inicio es muy variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la terapia antirretroviral de combinación (TARc). La frecuencia de estos eventos es desconocida.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de lípidos y glucosa en la sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

Nevirapina: Se han notificado las siguientes reacciones adversas cuando se ha usado nevirapina en combinación con otros agentes antirretrovirales: pancreatitis, neuropatía periférica y trombocitopenia. Estas reacciones adversas se asocian frecuentemente con otros agentes antirretrovirales y puede esperarse que ocurran cuando se usa nevirapina en combinación con otros agentes; sin embargo, es poco probable que estas reacciones adversas se deban al tratamiento con nevirapina. Se han notificado en raras ocasiones síndromes de insuficiencia hepática-renal.

Zidovudina: Se han notificado casos de acidosis láctica, a veces mortales, generalmente asociados con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, con el uso de zidovudina.

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con la pérdida de grasa subcutánea, que es más evidente en la cara, extremidades y glúteos. Los pacientes que reciben Lazinevir® deben ser examinados e interrogados con frecuencia para detectar signos de lipoatrofia. Cuando se encuentre tal desarrollo, el tratamiento con Lazinevir® no debe continuarse.

Piel y tejidos subcutáneos

Nevirapina: La toxicidad clínica más frecuente de la nevirapina es la erupción, y la erupción atribuible a nevirapina ocurre en el 12,5% de los pacientes en regímenes de combinación en estudios controlados.

Las erupciones suelen ser leves a moderadas, erupciones cutáneas eritematosas maculopapulares, con o sin prurito, ubicadas en el tronco, la cara y las extremidades. Se ha notificado hipersensibilidad (reacción anafiláctica, angioedema y urticaria). Las erupciones se producen solas o en el contexto de la reacción al fármaco con eosinofilia y los síntomas sistémicos, caracterizados por erupciones con síntomas constitucionales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal.

Se han producido reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales en pacientes tratados con nevirapina, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Se han notificado casos fatales de síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos. La mayoría de las erupciones graves ocurrieron dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento y algunas requirieron hospitalización, un paciente requirió intervención quirúrgica.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Reacciones hepatobiliares

Nevirapina: Las anomalías en las pruebas de laboratorio observadas con mayor frecuencia son las elevaciones en las pruebas de función hepática, incluidas ALAT, ASAT, GGT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina. Las elevaciones asintomáticas de los niveles de GGT son las más frecuentes.

Se han reportado casos de ictericia. Se han notificado casos de hepatitis (hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal, incluida la hepatitis fulminante mortal) en pacientes tratados con nevirapina. El mejor factor predictivo de un evento hepático grave fueron las pruebas de función hepática basales elevadas. Las primeras 18 semanas de tratamiento es un período crítico que requiere una estrecha vigilancia.

Zidovudina: Se han notificado casos de Hepatomegalia grave con esteatosis.

Lamivudina y zidovudina: Se han notificado reacciones adversas durante la terapia para la enfermedad del VIH con lamivudina y zidovudina administrados por separado o en combinación. Para muchos de estos eventos, no está claro si están relacionados con lamivudina, zidovudina, la amplia gama de medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad del VIH, o como resultado del proceso de la enfermedad subyacente.

Como Lazinevir® contiene lamivudina y zidovudina, se puede esperar el tipo y la gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de los compuestos. No hay evidencia de toxicidad adicional después de la administración concomitante de los dos compuestos.

Nevirapina:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia relacionadas a nevirapina en todos los estudios clínicos fueron erupción cutánea, reacciones alérgicas, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, fiebre, dolor de cabeza y mialgia.

La granulocitopenia no está relacionada al uso de nevirapina.

Se identificó reacción anafiláctica en el período posterior a la comercialización, pero no se observó en estudios clínicos aleatorizados y controlados. La frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a nevirapina en estudios clínicos controlados aleatorios (n = 2.718).



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

La disminución del fósforo en la sangre y el aumento de la presión arterial se observaron en estudios clínicos con administración conjunta de tenofovir/emtricitabina.

Experiencia posterior a la comercialización

La experiencia posterior a la comercialización ha demostrado que las reacciones adversas más graves son el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, hepatitis grave/insuficiencia hepática y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, caracterizados por erupciones con síntomas constitucionales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, junto con compromiso visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal. Las primeras 18 semanas de tratamiento es un período crítico que requiere una estrecha vigilancia.

Investigaciones

Prueba de función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa; aumento de las transaminasas; aumento de la aspartato aminotransferasa; aumento de la gamma-glutamil transferasa; aumento de la enzima hepática; hipertransaminasemia) (frecuente)

Disminución del fósforo en la sangre; aumento de la presión arterial (poco frecuente)

Zidovudina:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de reacciones adversas parece similar para adultos y adolescentes. Las reacciones adversas más graves incluyen anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estos ocurrieron con mayor frecuencia en dosis más altas (1.200-1.500 mg/día) y en pacientes con enfermedad por VIH avanzada (especialmente cuando existe una reserva de médula ósea deficiente antes del tratamiento), y particularmente en pacientes con recuentos de células CD4 menores de 100/mm³.

La incidencia de neutropenia también aumentó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B12 fueron bajos al inicio de la terapia con zidovudina.

La incidencia de náuseas y otros eventos adversos clínicos informados con frecuencia disminuye constantemente con el tiempo durante las primeras semanas de tratamiento con zidovudina.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas posiblemente relacionadas con el tratamiento con Lazinevir® se enumeran a continuación por sistema corporal, clase de órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuente (mayor a 10%), frecuente (1% al 10%), poco frecuente (0,1% al <1), rara (0,01% al 0,1%), muy rara (menor a 0,01%). Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Frecuente:

Granulocitopenia (nevirapina).
Anemia, neutropenia y leucopenia (zidovudina).

Poco frecuente:

Anemia (nevirapina).
Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia (lamivudina).
Trombocitopenia y pancitopenia (con hipoplasia medular) (zidovudina).

Rara:

Aplasia eritrocítica pura (zidovudina).

Muy rara:

Aplasia eritrocítica pura (lamivudina).
Anemia aplásica (zidovudina).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuente:

Hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria) (nevirapina).

Poco frecuente:

Reacción anafiláctica (nevirapina).

Rara:

Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (nevirapina).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente:

Dolor de cabeza (zidovudina).

Frecuente:

Dolor de cabeza (nevirapina).

Dolor de cabeza, insomnio (lamivudina).

Mareos (zidovudina).

Rara:

Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones (zidovudina).

Trastornos psiquiátricos

Rara:

Ansiedad y depresión (zidovudina)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente:

Náuseas (zidovudina).

Frecuente:

Náuseas frecuente, vómitos, dolor abdominal, diarrea (nevirapina).

Náuseas, vómitos, dolor abdominal o calambres, diarrea (lamivudina).

Vómitos, dolor abdominal y diarrea (zidovudina).

Poco frecuente:

Flatulencia (zidovudina).

Rara:

Pancreatitis, aumento de la amilasa sérica (lamivudina).

Muy rara:

Neuropatía periférica (o parestesia) (lamivudina).

Pigmentación de la mucosa oral, perversión del gusto y dispepsia. Pancreatitis (zidovudina)

Trastornos hepatobiliares

Frecuente:

Hepatitis (incluida la hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal) (1,9%) (nevirapina).

Aumento de los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y bilirrubina (zidovudina).

Poco frecuente:

Ictericia (nevirapina).

Aumentos transitorios en las enzimas hepáticas (AST, ALT) (lamivudina).

Rara:

Hepatitis fulminante (que puede ser mortal) (nevirapina).

Hepatitis (lamivudina).

Trastornos hepáticos, como hepatomegalia grave con esteatosis (zidovudina).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente:

Erupción (12,5%) (nevirapina).

Frecuente:

Erupción cutánea, alopecia (lamivudina).

Poco frecuente:

Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (que puede ser mortal) (0,2 %), angioedema, urticaria (nevirapina).

Erupción y prurito (zidovudina).

Rara:

Angioedema (lamivudina).

Pigmentación de las uñas y la piel, urticaria y sudoración (zidovudina).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente:

Artralgia, trastornos musculares (lamivudina).

Mialgia (zidovudina).



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Poco frecuente:

Artralgia, mialgia (nevirapina).
Miopatía (zidovudina).

Rara:

Rabdomiólisis (lamivudina).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente:

Pirexia, fatiga (nevirapina).
Fatiga, malestar general, fiebre (lamivudina).
Malestar (zidovudina).

Poco frecuente:

Fiebre, dolor generalizado y astenia (zidovudina).

Rara:

Escalofríos, dolor de pecho y síndrome similar a la gripe (zidovudina).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Rara:

Acidosis láctica en ausencia de hipoxemia, anorexia (zidovudina).

Muy rara:

Acidosis láctica (lamivudina).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente:

Tos, síntomas nasales (lamivudina).

Poco frecuente:

Disnea (zidovudina).

Rara:

Tos (zidovudina)

Trastornos cardíacos

Rara:

Miocardopatía (zidovudina).

Trastornos renales y urinarios

Rara:

Frecuencia urinaria (zidovudina).

Trastornos del sistema reproductivo y mamario

Rara:

Ginecomastia (zidovudina).

SOBREDOSIFICACIÓN

Nevirapina: No hay un antídoto conocido para la sobredosis de nevirapina. Se han reportado casos de sobredosis de nevirapina en dosis que oscilan entre 800 y 6.000 mg por día por hasta 15 días. Los pacientes han experimentado edema, eritema nodoso, fatiga, fiebre, cefalea, insomnio, náuseas, infiltrados pulmonares, erupción, vértigo, vómitos, aumento de las transaminasas y disminución de peso. Todos estos efectos disminuyeron después de la interrupción de la nevirapina.

Lamivudina y zidovudina: La experiencia de sobredosis con Lazinevir® es limitada. No se han identificado síntomas o signos específicos después de una sobredosis aguda con zidovudina o lamivudina, aparte de los indicados como efectos adversos. No se produjeron muertes, y todos los pacientes se recuperaron.

Dado que la lamivudina es dializable, la hemodiálisis continua podría usarse en el tratamiento de la sobredosis, aunque esto no se ha estudiado.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto limitado en la eliminación de zidovudina, pero aumentan la eliminación del metabolito primario glucurónico.

Si se produce una sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar signos de toxicidad, y se debe aplicar un tratamiento de soporte según sea necesario.

Para más detalles, los médicos deben consultar la información de prescripción individual para nevirapina, lamivudina, zidovudina.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

PRESENTACIONES

Cada envase contiene: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de Lazinevir®, siendo los tres últimos de uso hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, al abrigo de la luz y la humedad, a temperatura ambiente, entre 15 °C y 30° C.

*Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y
DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.**

CERTIFICADO Nº 53.495

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 Nº 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:

Donato Zurlo y CIA S.R.L.

Vicrofer S.R.L.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT



LAZINEVIR®

Acondicionado en:
Argenpack S.A.
Donato Zurlo y CÍA. S.R.L.
Vicrofer S.R.L.
Arcano S.A.


LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68928030 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 50 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.27 17:05:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.27 17:06:18 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**LAZINEVIR®
LAMIVUDINA 150 mg-ZIDOVUDINA 300 mg-NEVIRAPINA 200 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula cualitativa

Ingredientes activos: Lamivudina 150 mg, Zidovudina 300 mg y Nevirapina 200 mg.

Ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Talco, PVP K 30, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Methocel E 5 PR, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Isopropanol, Cloruro de metileno, Kollidon VA-64.

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

1. ¿Cuál es la información más importante que debe saber sobre Lazinevir®?

Las primeras 18 semanas de terapia con Lazinevir® requiere una estrecha vigilancia para revelar la posible aparición de reacciones graves en la piel que pueden llevar a la muerte (incluidos los casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) y hepatitis grave/insuficiencia hepática. El mayor riesgo de reacciones hepáticas y cutáneas ocurre en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo de cualquier reacción adversa del hígado continúa más allá de este período y el monitoreo debe continuar a intervalos frecuentes. El sexo femenino y los recuentos de CD4 (células blancas de la sangre) más altos ($> 250/\text{mm}^3$ en mujeres adultas y $> 400/\text{mm}^3$ en hombres) al inicio del tratamiento con nevirapina se asocian con un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas si el paciente tiene ARN de VIH-1 en plasma detectable, es decir, una concentración ≥ 50 copias/ml, al inicio del tratamiento con nevirapina, un componente de Lazinevir®. Como se ha observado hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal en estudios, no debe iniciarse la nevirapina en mujeres adultas con recuentos de células CD4 superiores a 250 células/ mm^3 o en varones adultos con recuentos de células CD4 superiores a 400 células/ mm^3 , que tienen un ARN de VIH-1 en plasma detectable, a menos que el beneficio supere el riesgo.

En algunos casos, la lesión hepática ha progresado a pesar de la interrupción del tratamiento. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de hepatitis, reacción cutánea grave o reacciones de hipersensibilidad deben suspender el tratamiento con Lazinevir® y buscar evaluación médica de inmediato. La nevirapina, un componente de Lazinevir® no debe reiniciarse después de reacciones severas de hígado, piel o hipersensibilidad. La dosis debe respetarse estrictamente.

Cualquier paciente que experimente una erupción grave o una erupción acompañada de síntomas constitucionales como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, o malestar general, debe suspender el medicamento e inmediatamente buscar evaluación médica. En estos pacientes no se debe reiniciar la terapia con Lazinevir®.

Si los pacientes presentan sospecha de erupción, se deben realizar pruebas de la función del hígado. Los pacientes con elevaciones moderadas a severas (ASAT o

LAZINEVIR®

ALAT > 5 ULN) deben suspender permanentemente el tratamiento con Lazinevir® ya que contiene nevirapina.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad, caracterizada por erupción con síntomas como fiebre, artralgia (dolores articulares), mialgia (dolor muscular) y linfadenopatía (hinchazón de los ganglios linfáticos), además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal, el tratamiento con Lazinevir®, debe interrumpirse permanentemente y no debe volver a ser readministrado.

2. ¿Qué es Lazinevir® y para qué se utiliza?

Lazinevir® se utiliza para tratar la infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana) en adultos y niños mayores de 12 años.

El tratamiento con Lazinevir® será establecido luego de la administración de otro medicamento (nevirapina 200 mg por día).

Lazinevir® contiene tres ingredientes activos que se utilizan para tratar la infección por VIH: lamivudina, zidovudina y nevirapina. Los tres pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados inhibidores de la transcriptasa inversa.

Lazinevir® no cura completamente la infección por VIH; reduce la cantidad de virus en su cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. También aumenta el recuento de células CD4 en su sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

No todos responden al tratamiento con Lazinevir® de la misma manera. Su médico controlará la efectividad de su tratamiento.

Si se le ha recetado Lazinevir® a su hijo, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su hijo (en este caso, lea "su hijo" en lugar de "usted").



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

3. ¿Qué es lo que debe saber antes de tomar Lazinevir® y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar Lazinevir®?

No tome Lazinevir® si usted:

- Es alérgico a lamivudina, zidovudina o nevirapina, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- Tiene un recuento muy bajo de glóbulos rojos (anemia) o un recuento muy bajo de glóbulos blancos (neutropenia).

Consulte con su médico si cree que alguno de estos se aplica a usted, ya que no es recomendable que tome Lazinevir®.

No tome Lazinevir® si ha tomado nevirapina (un componente de Lazinevir®) anteriormente y ha tenido interrumpir el tratamiento debido alguna de las siguientes razones:

- Erupción cutánea severa
- Erupción cutánea con otros síntomas, por ejemplo:
 - Fiebre
 - Ampollas
 - Úlceras de boca
 - Inflamación de los ojos
 - Hinchazón de la cara
 - Hinchazón general
 - Dificultad para respirar
 - Dolor muscular o articular
 - Sensación general de estar enfermo
 - Dolor abdominal
 - Reacciones de hipersensibilidad (reacción alérgica)
 - Inflamación del hígado (hepatitis)
- Cambios en la función hepática
- Presentó enfermedad hepática grave

LAZINEVIR®

- Consumió un medicamento que contiene la sustancia herbal denominada Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Esta sustancia herbal puede impedir que nevirapina (un componente de Lazinevir®) funcione correctamente

¿Qué debe informar a su médico antes de tomar Lazinevir®?

Antes de tomar Lazinevir®, dígame a su médico:

- Si alguna vez ha tenido una enfermedad hepática, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B, consulte a su médico, no debe interrumpir el tratamiento con Lazinevir® sin hablar antes con su médico, ya que su hepatitis puede reaparecer)
- Si tiene enfermedad renal
- Si tiene sobrepeso grave (especialmente si es mujer)
- Si usted tiene otro problema de salud
- Si usted está embarazada o planea quedar embarazada
- Si usted está amamantando

Algunas personas que toman Lazinevir® u otros tratamientos combinados para el VIH tienen más riesgo de sufrir efectos secundarios graves. Debe ser consciente de los riesgos adicionales:

Hable con su médico si alguno de estos se aplica a usted.

Su médico decidirá si los principios activos son adecuados para usted. Es posible que necesite exámenes adicionales, incluidos análisis de sangre, mientras esté tomando su medicamento.

Preste atención a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otras afecciones, que pueden ser graves. Debe conocer los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención mientras toma Lazinevir®.

Lea la información descrita en la sección “Otros posibles efectos secundarios que puede tener Lazinevir®”.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

Proteja a otras personas

La infección por VIH se transmite por contacto sexual con alguien que tiene la infección, o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, al compartir jeringas). Aún puede transmitir el VIH al tomar este medicamento, aunque el riesgo se reduce con una terapia antirretroviral efectiva.

Si está tomando anticonceptivos orales, por ejemplo, pastillas anticonceptivas u otros métodos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con nevirapina (un componente de Lazinevir®), debe usar un anticonceptivo de barrera (por ejemplo, preservativos) ya que además de prevenir el embarazo, previene la transmisión del VIH.

- Si está recibiendo terapia hormonal postmenopáusica, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar Lazinevir®.

Previo al inicio del tratamiento con Lazinevir® es posible que su médico le indique tomar otro medicamento (nevirapina 200 mg al día).

Durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Lazinevir®, es muy importante que usted y su médico estén atentos a los síntomas de las reacciones hepáticas o cutáneas, ya que están asociados al uso de nevirapina, un componente de Lazinevir®. Estos pueden llegar a ser graves e incluso mortales. Usted corre mayor riesgo de presentar estas reacciones graves durante las primeras 6 semanas de tratamiento.

Si experimenta una erupción grave o hipersensibilidad (reacciones alérgicas que pueden aparecer en forma de erupción) acompañada de otros efectos secundarios:

- Fiebre
- Ampollas
- Úlceras en la boca
- Inflamación de los ojos

- Hinchazón de la cara
- Hinchazón general
- Falta de aliento
- Dolor en los músculos o de articulaciones
- Sensación general de estar enfermo
- Dolor abdominal

Debe discontinuar el uso de Lazinevir® y debe contactar a su médico inmediatamente ya que tales reacciones pueden ser potencialmente mortales o llevar a la muerte. Si alguna vez tiene síntomas leves de erupción cutánea sin ninguna otra reacción, informe a su médico de inmediato, quien le indicará la manera más adecuada de actuar ante esta situación.

Si experimenta síntomas que sugieren daño del hígado, como:

- Pérdida de apetito
- Sensación de estar por enfermarse (náuseas)
- Vómitos
- Piel amarilla (ictericia)
- Dolor abdominal

Debe interrumpir el tratamiento con Lazinevir® y comunicarse con su médico inmediatamente.

Si desarrolla reacciones graves de hígado, piel o hipersensibilidad mientras toma Lazinevir®, debe consultar a su médico inmediatamente. No vuelva a tomar Lazinevir® nuevamente, consulte a su médico inmediatamente.

Los siguientes pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas hepáticos debido a la nevirapina, un componente de Lazinevir®:

- Mujeres
- Infectados con hepatitis B o C
- Pacientes con pruebas anormales de la función hepática.

LAZINEVIR®

- Pacientes sin tratamiento previo con mayores recuentos de células CD4 al inicio de la terapia con Lazinevir® (mujeres más de 250 células / mm³, hombres más de 400 células / mm³)
- Pacientes tratados previamente con una carga viral del VIH-1 detectable y mayores recuentos de células CD4 en el inicio de la terapia con Lazinevir® (mujeres con más de 250 células / mm³, hombres con más de 400 células / mm³)

Se pueden producir cambios en la grasa corporal en pacientes que reciben terapia antirretroviral de combinación. Comuníquese con su médico si nota cambios en la grasa corporal (consulte la sección 5 "¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Lazinevir®?").

Si está tomando o le recetan rifampicina para tratar la tuberculosis, informe a su médico antes de tomar este medicamento, ya que interacciona con nevirapina, un componente de Lazinevir®.

Otros medicamentos y Lazinevir®

Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente uno o varios de los siguientes medicamentos, debido a que interactúan con el componente nevirapina:

- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, medicamento para tratar la depresión)
- Rifampicina (medicamento para tratar la tuberculosis)
- Rifabutina (medicamento para tratar la tuberculosis)
- Macrólidos, p. claritromicina (medicamento para tratar infecciones bacterianas)
- Fluconazol (medicamento para tratar infecciones por hongos)
- Ketoconazol (medicamento para tratar las infecciones por hongos)
- Itraconazol (medicamento para tratar infecciones por hongos)
- Metadona (medicamento utilizado para el tratamiento de adictos a los opiáceos)
- Warfarina (medicamento para reducir la coagulación de la sangre)
- Anticonceptivos hormonales (por ejemplo, pastillas anticonceptivas)



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

- Atazanavir (otro medicamento para tratar la infección por VIH)
- Lopinavir / ritonavir (otro medicamento para tratar la infección por VIH)
- Fosamprenavir (otro medicamento para tratar la infección por VIH)
- Efavirenz (otro medicamento para tratar la infección por VIH)
- Etravirina (otro medicamento para tratar la infección por VIH)
- Rilpivirina (otro medicamento para tratar la infección por VIH)
- Delavirdina (otro medicamento para tratar la infección por VIH)
- Zidovudina (otro medicamento para tratar la infección por VIH)
- Boceprevir (medicamento para tratar la hepatitis C)
- Telaprevir (medicamento para tratar la hepatitis C)
- Elvitegravir / cobicistat (otro medicamento para tratar la infección por VIH)

Su médico controlará cuidadosamente el efecto de nevirapina, un componente de Lazinevir®, y cualquiera de estos medicamentos si los está tomando juntos.

¿Puede tomar Lazinevir® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma o si comienza a tomar un medicamento nuevo mientras toma Lazinevir®. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre (sin receta)
- Suplementos a base de hierbas

Es posible que su médico deba controlar si sus otros medicamentos aún funcionan y ajustar las dosis.

Los siguientes medicamentos no deben utilizarse con Lazinevir®, debido a que interactúan con los componentes lamivudina, zidovudina o nevirapina:

- Otros medicamentos que contienen lamivudina o zidovudina (para tratar la infección por VIH o la infección por hepatitis B); o nevirapina, otro ingrediente de Lazinevir®.
- Emtricitabina, para tratar la infección por VIH

- Estavudina, para tratar la infección por VIH
- Ribavirina o inyecciones de ganciclovir para tratar infecciones virales.
- Altas dosis de cotrimoxazol, un antibiótico, sobre todo en pacientes que presentan insuficiencia renal.
- Cladribina, utilizada para tratar la leucemia de células pilosas
- Prednisona no debe usarse para tratar una erupción relacionada con nevirapina, un componente de Lazinevir®.

Dígale a su médico si está siendo tratado con alguno de los medicamentos mencionados anteriormente.

Algunos medicamentos pueden aumentar la probabilidad de que tenga efectos secundarios o empeorar los efectos secundarios.

Éstos incluyen:

- Valproato de sodio, para tratar la epilepsia
- Interferón, para tratar infecciones virales
- Pirimetamina, para tratar la malaria y otras infecciones parasitarias
- Dapsona, para prevenir la neumonía y tratar infecciones de la piel
- Fluconazol o flucitosina, para tratar infecciones por hongos como la *Candida*
- Pentamidina o atovacuona, para tratar infecciones parasitarias como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominada PCP)
- Anfotericina o cotrimoxazol, para tratar infecciones por hongos y bacterias
- Probenecid, para tratar la gota y afecciones similares (se suele administrar con algunos antibióticos para hacerlos más efectivos)
- Metadona, usada como un sustituto de la heroína
- Vincristina, vinblastina o doxorubicina, para tratar el cáncer

Dígale a su médico si está tomando alguno de los medicamentos mencionados anteriormente.

Algunos medicamentos interactúan con Lazinevir®

Entre ellos se incluyen:

- Claritromicina, un antibiótico.

Informe a su médico si está tomando.

- Fenitoína, para el tratamiento de la epilepsia.

Informe a su médico si está tomando fenitoína. Es posible que su médico necesite controlarlo mientras está tomando Lazinevir®.

Informe a su médico si está siendo tratado con alguno de los medicamentos nombrados anteriormente.

Embarazo

Si está embarazada, si queda embarazada o si está planeando quedarse embarazada, hable con su médico antes de tomar Lazinevir® acerca de los riesgos y beneficios para usted y su bebé.

Lazinevir® y medicamentos similares pueden causar efectos secundarios en bebés nonatos. Si ha tomado Lazinevir® durante su embarazo, su médico puede solicitar análisis de sangre regulares y otras pruebas de diagnóstico para controlar el desarrollo de su hijo. En los niños cuyas madres tomaron INTI durante el embarazo, el beneficio de la protección contra el VIH superó el riesgo de efectos secundarios.

Lactancia

Las mujeres que son VIH positivas no deben amamantar, porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé en la leche materna.

Una pequeña cantidad de los ingredientes en Lazinevir® puede pasar a su leche materna. Hable con su médico inmediatamente si está amamantando, o está pensando en amamantar.

Conducción y uso de máquinas

Lazinevir® puede causarle mareos, fatiga y otros efectos secundarios que lo hagan estar menos alerta.

Tenga cuidado al realizar actividades como conducir, usar herramientas o máquinas.

Si experimenta fatiga, mareos o no se siente bien, debe evitar las tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar herramientas o máquinas.

Si se está recibiendo diálisis renal, su médico puede considerar administrarle lamivudina, zidovudina y nevirapina (componentes de Lazinevir®) en preparaciones separadas. Esto se debe a que la nevirapina un componente de Lazinevir® puede ser parcialmente eliminada de su sangre mediante la diálisis.

4. ¿Cómo debe tomar Lazinevir®?

Tome Lazinevir® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración. Consulte con su médico si no se siente seguro.

La vía de administración de este medicamento es oral (por boca). Trague los comprimidos de Lazinevir®, con un poco de agua junto con o sin alimentos.

Lazinevir® ayuda a controlar su condición. Debe seguir tomándolo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Todavía puede desarrollar otras infecciones y enfermedades relacionadas con la infección por VIH.

Manténgase en contacto con su médico y no deje de tomar Lazinevir® sin previa consulta con su médico.

Su médico le realizará análisis de sangre para evaluar el estado de su hígado o para detectar efectos indeseables, como erupción. Dependiendo del resultado, su médico puede decidir interrumpir o suspender definitivamente su tratamiento con Lazinevir®.

Reducción de la dosis

Se deberán usar preparados separados de cada droga (lamivudina, zidovudina y nevirapina) hasta el momento de adecuar la dosis al uso de Lazinevir® (un comprimido dos veces al día).

¿QUÉ DEBE HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN?

Si accidentalmente toma más de la dosis recetada de Lazinevir®, consulte a su médico, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Qué debe hacer si deja de tomar una dosis de Lazinevir®?

Trate de no perder una dosis. Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde dentro de las 8 horas posteriores a la misma. Si han transcurrido más de 8 horas desde la administración de la dosis, tome la siguiente dosis a la hora habitual. Luego continúe su tratamiento de la forma habitual. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada. Siempre consulte a su médico.

Si deja de tomar Lazinevir® durante más de 7 días, su médico podría indicarle que comience nuevamente con el régimen de mantenimiento inicial con nevirapina (otro medicamento), antes de volver al tratamiento con Lazinevir®.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

5. ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Lazinevir®?

Durante la terapia contra el VIH puede presentar aumento de peso y de los niveles de lípidos y glucosa en la sangre. Esto está parcialmente relacionado con la

LAZINEVIR®

recuperación de la salud y el estilo de vida, y en el caso de los lípidos en la sangre a veces con los medicamentos utilizados para el tratamiento del VIH en sí. Su médico examinará estos cambios.

El tratamiento con Lazinevir® a menudo causa pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara (lipoatrofia). Se ha demostrado que esta pérdida de grasa corporal no es completamente reversible después de la suspensión del tratamiento con Lazinevir®. Su médico debe vigilar los signos de lipoatrofia. Informe a su médico si nota alguna pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara. Cuando ocurran estos signos, se debe suspender Lazinevir® y cambiar su tratamiento contra el VIH.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, pero no todas las personas los padecen.

Cuando está recibiendo tratamiento para el VIH, puede ser difícil saber si un síntoma es un efecto secundario de Lazinevir® u otros medicamentos que está tomando, o un efecto de la enfermedad del VIH en sí. Es muy importante hablar con su médico sobre cualquier cambio en su salud.

Además de los efectos secundarios que se enumeran a continuación para Lazinevir®, se pueden desarrollar otras afecciones durante la terapia de combinación para el VIH.

Es importante leer la información indicada bajo el título "Otros posibles efectos secundarios que puede tener Lazinevir®"

Es importante que preste atención a la aparición de reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales y daño hepático grave. Estas reacciones ocurren principalmente en las primeras 18 semanas de tratamiento con Lazinevir®, debido al componente nevirapina. Por lo tanto, este es un período importante que requiere una estrecha supervisión por parte de su médico.

Si alguna vez observa síntomas de erupción, informe a su médico de inmediato.

Cuando se produce erupción, normalmente la gravedad oscila entre leve a moderada. Sin embargo, en algunos pacientes, una erupción, que aparece como



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada
IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

LAZINEVIR®

una reacción cutánea con ampollas, puede ser grave o potencialmente mortal (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) y se han registrado muertes. La mayoría de los casos de erupción grave y erupción leve / moderada ocurren en las primeras seis semanas de tratamiento, debido a la nevirapina, un componente de Lazinevir®.

Si se produce una erupción y también se siente enfermo, debe interrumpir el tratamiento y visitar a su médico inmediatamente, ya que puede ser una reacción adversa relacionada al uso de nevirapina, un componente de Lazinevir®.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) con el uso de nevirapina, un componente de Lazinevir®. Dichas reacciones pueden aparecer en forma de anafilaxia (una forma grave de reacción alérgica) con síntomas como:

- Erupción
- Hinchazón de la cara
- Dificultad para respirar (espasmo bronquial)
- Choque anafiláctico

Las reacciones de hipersensibilidad como erupción también pueden ocurrir junto con otros efectos secundarios con el uso de nevirapina, un componente de Lazinevir®:

- Fiebre
- Ampollas en la piel
- Úlceras en la boca
- Inflamación de los ojos
- Hinchazón de la cara
- Hinchazón general
- Dificultad para respirar
- Dolor muscular o articular
- Reducción en el número de glóbulos blancos (granulocitopenia)
- Sensación general de estar enfermo
- Problemas graves del hígado o los riñones (insuficiencia hepática o renal).

LAZINEVIR®

Informe a su médico de inmediato si experimenta una erupción y cualquiera de los otros efectos secundarios de una reacción de hipersensibilidad (alergia). Tales reacciones pueden ser potencialmente mortales.

Se ha reportado funcionamiento anormal del hígado con el uso de nevirapina, un componente de Lazinevir®. Esto incluye algunos casos de inflamación del hígado (hepatitis), que puede ser repentina e intensa (hepatitis fulminante), y falla hepática, que puede ser fatal.

Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas clínicos de daño hepático:

- Pérdida de apetito
- Sensación de estar por enfermarse (náuseas)
- Vómitos
- Piel amarilla (ictericia)
- Dolor abdominal

También se han informado los siguientes eventos adversos cuando se ha usado nevirapina en combinación con otros agentes antirretrovirales, como es el caso de Lazinevir®:

- Disminución en el número de glóbulos rojos o plaquetas
- Inflamación del páncreas
- Disminución o sensaciones anormales en la piel

Dígale a su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

Efectos secundarios muy comunes

Estos pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Dolor de cabeza
- Sensación de estar enfermo (náuseas)
- Erupción

Efectos secundarios comunes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Sensación general de malestar
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Dolor muscular y malestar
- Dolor en las articulaciones
- Tos
- Nariz irritada o goteo nasal
- Erupción cutánea
- Caída del cabello (alopecia)
- Sentirse enfermo (vómitos)
- Dolor de estomago
- Pérdida de apetito
- Mareo
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- Dolor de cabeza
- Sensación de estar por enfermarse (náuseas)
- Dolor abdominal
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Deposiciones de consistencia líquida (diarrea)
- Cansancio, falta de energía (fatiga)
- Fiebre (alta temperatura)

Los efectos secundarios comunes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) o un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia, leucopenia)
- Aumento en el nivel de enzimas hepáticas
- Aumento en la cantidad de bilirrubina en la sangre (una sustancia producida en el hígado) que puede hacer que su piel se vea amarilla
- Reducción en el número de glóbulos blancos (granulocitopenia)

Efectos secundarios poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Sensación de quedarse sin aliento
- Gases (flatulencias)
- Comezón (urticaria)
- Debilidad muscular
- Líquido debajo de la piel (angioedema).
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Dolor muscular (mialgia)
- Piel amarilla (ictericia)
- Erupciones cutáneas graves y potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica)
- Reacción alérgica caracterizada por erupción cutánea, hinchazón de la cara, dificultad para respirar (espasmo bronquial) o shock anafiláctico
- Aumento de la presión arterial

Un efecto secundario poco común que puede aparecer en el análisis de sangre es:

- Disminución en el número de células involucradas en la coagulación sanguínea (trombocitopenia) o en todo tipo de células sanguíneas (pancitopenia).
- Disminución de la cantidad de glóbulos rojos (anemia)
- Disminución del fósforo

Efectos secundarios raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- Reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, la lengua o la garganta que puede causar dificultad para tragar o respirar
- Trastornos hepáticos, como ictericia, hígado agrandado o hígado graso, inflamación (hepatitis). Acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre; consulte la siguiente sección, "Otros posibles efectos secundarios que puede tener Lazinevir®")

- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Dolor de pecho; Enfermedad del músculo cardíaco (miocardiopatía).
- Ataques (convulsiones)
- Sensación de estar deprimido o ansioso, dificultad para concentrarse, sensación de estar somnoliento
- Indigestión, alteración del gusto.
- Cambios en el color de sus uñas, su piel o la piel dentro de su boca
- Sensación de gripe, escalofríos y sudoración
- Sensación de hormigueo en la piel (alfileres y agujas)
- Sensación de debilidad en las extremidades
- Desintegración del tejido muscular
- Entumecimiento
- Necesidad de orinar con más frecuencia
- Senos agrandados en los hombres
- Reacción al fármaco con síntomas sistémicos (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos)
- Inflamación súbita e intensa del hígado (hepatitis fulminante).

Los efectos secundarios raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- Aumento de una enzima llamada amilasa
- Falla de la médula ósea para producir nuevos glóbulos rojos (aplasia pura de glóbulos rojos), causado debido a los componentes lamivudina y zidovudina

Efectos secundarios muy raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas:

Un efecto secundario muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- Falla de la médula ósea para producir nuevos glóbulos rojos o blancos (anemia aplásica).

Informe a su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso, o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Otros posibles efectos secundarios que puede tener Lazinevir®

La terapia de combinación con Lazinevir® puede provocar que se desarrollen otras afecciones durante el tratamiento del VIH.

Intensificación de infecciones antiguas

En algunos pacientes con infección avanzada por VIH (SIDA) o antecedentes de infección oportunista (signos y síntomas indicadores de SIDA) tienen sistemas inmunitarios débiles y tienen mayores probabilidades de desarrollar infecciones graves (infecciones oportunistas). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, pueden encontrar que se re-agudizan infecciones antiguas que se encontraban ocultas, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas probablemente se deben a que el sistema inmunológico del cuerpo se está fortaleciendo y comienza a combatir estas infecciones.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden ocurrir trastornos autoinmunes (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca a los tejidos corporales sanos) después de comenzar a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunes pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa algún síntoma de infección u otros síntomas, como debilidad muscular, debilidad que comienza en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para buscar el tratamiento necesario.

Si tiene algún síntoma de infección mientras está tomando Lazinevir®, dígame a su médico inmediatamente. No tome otros medicamentos para la infección sin el consejo de su médico.

La acidosis láctica es un efecto secundario raro, pero grave

Algunas personas que toman Lazinevir® desarrollan una afección llamada acidosis láctica, junto con agrandamiento del hígado.

La acidosis láctica es causada por una acumulación de ácido láctico en el cuerpo. Se trata de una reacción adversa rara; si sucede, generalmente se desarrolla después de unos pocos meses de tratamiento. Puede ser mortal, causando la falla de los órganos internos. La acidosis láctica es más probable que se desarrolle en personas con enfermedad hepática o en personas obesas (con sobrepeso), especialmente las mujeres.

Los signos de acidosis láctica incluyen:

- Respiración profunda, rápida y difícil
- Somnolencia
- Entumecimiento o debilidad en las extremidades
- Sensación de estar enfermo (náuseas), estar enfermo (vómitos)
- Dolor de estómago

Durante su tratamiento, su médico lo controlará para detectar signos de acidosis láctica. Consulte a su médico lo antes posible si tiene alguno de los síntomas mencionados anteriormente, o cualquier otro síntoma que le preocupe, incluso si no figura en el listado anterior.

Puede tener problemas de huesos

Algunas personas que toman Lazinevir® desarrollan una afección llamada osteonecrosis. Con esta condición, partes del tejido óseo mueren debido a la reducción del suministro de sangre al hueso. Las personas pueden tener más probabilidades de tener esta condición si:

- Han estado tomando terapia de combinación durante mucho tiempo
- También están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- Consumen alcohol
- Su sistema inmune es muy débil
- Tienen índice de masa corporal elevado

Los signos de osteonecrosis incluyen:

- Rigidez en las articulaciones
- Dolores y molestias (especialmente en la cadera, las rodillas o los hombros)
- Dificultad para moverse

Dígale a su médico si nota alguno de los síntomas nombrados anteriormente.

Informe a su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

Otros efectos pueden aparecer en los análisis de sangre

Lazinevir® también puede causar:

Aumento de los niveles de ácido láctico en sangre, que en raras ocasiones puede provocar acidosis láctica.

Efectos secundarios adicionales en pacientes de 12 años y adolescentes

Se puede producir reducción de los glóbulos blancos (granulocitopenia) y/o reducción en los glóbulos rojos (anemia), que puede tener relación con la terapia antirretroviral que contiene nevirapina.

Al igual que con los síntomas de erupción, informe a su médico de cualquier efecto secundario incluso si no figura en el listado anterior.

Notificación de efectos secundarios

Si tiene efectos secundarios incluso si no figura en este prospecto, tome contacto con su médico de inmediato. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no figuran en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente comunicándose con laboratorios Richmond, o ANMAT (datos de contacto ubicados al final del prospecto). Al informar sobre los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.



LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-32170479-APN-DGA#ANMAT

6. **¿Cómo debe conservar Lazinevir®?**

- Mantener fuera del alcance de los niños
- No utilice este medicamento luego de la fecha de vencimiento, que figura en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes
- Almacenar el producto tal como se comercializa (en su envase original), al abrigo de la luz y la humedad, a temperatura ambiente entre 15 °C y 30° C
- No use este medicamento si el estuche o el blíster está dañado
- No tire los medicamentos como cualquier otro residuo. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

Contenido del envase: Estuches conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de Lazinevir®, siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Este prospecto resume la información más importante de Lazinevir®, para mayor información, y ante cualquier duda consulte a su médico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y
DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.**

CERTIFICADO Nº 53.495

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 Nº 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:

Donato Zurlo y CIA S.R.L.
Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:

Argenpack S.A.
Donato Zurlo y CÍA. S.R.L.
Vicrofer S.R.L.
Arcano S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68928030 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.27 17:06:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.27 17:06:26 -03:00