



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-397-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 18 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000260-15-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000260-15-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA y nombre/s genérico/s NEVIRAPINA - ZIDOVUDINA - LAMIVUDINA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA .

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 27/07/2016 16:31:45, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 18/08/2015 11:04:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 18/08/2015 11:04:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 15/01/2018 15:47:50.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 05/01/2018 12:40:01 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000260-15-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.18 09:54:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.18 09:54:15 -0300

LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA
LAMIVUDINA 150 mg , NEVIRAPINA 200 mg, ZIDOVUDINA 300 mg,
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

- **Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.**
- **Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico**
- **Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.**
- **No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.**
- **Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.**
- **Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.**

¿Qué es Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA y para qué se utiliza?

Es un medicamento que asocia tres principios activos que se usan para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
Este producto no cura completamente la infección por VIH, sino que reduce la cantidad de virus en el organismo, manteniendo bajo su nivel, ayudando a las personas seropositivas a tener una vida más larga y sana.

Lamivudina-Nevirapina- Zidovudina ELEA se utiliza en el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1 ya sean adultos o niños a partir de los 12 años (que pesen 50 kilogramos o más).

¿Cuál es la composición de Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA?

Cada comprimido recubierto de Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA contiene:

Principios activos: Cada comprimido recubierto de **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA**® contiene 150 miligramos de Lamivudina, 300mg de Zidovudina y 200mg de Nevirapina.

Excipientes (principios no activos): Excipientes: Polivinilpirrolidona, glicolato de almidón sódico, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White 85F28751* (* contiene: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; dióxido de titanio; polietilenglicol, talco).

Antes de usar este medicamento lea la siguiente información:

¿Qué personas no deberían utilizar Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA®?

No utilice **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** si ud. es alérgico a alguno de los componentes del producto.

No tome **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** si tiene un recuento muy bajo de glóbulos rojos (anemia) o un nivel muy bajo de globulos blancos (neutropenia)

Tampoco deben recibir este medicamento personas con insuficiencia hepática moderada o severa. Consulte a su médico si cree que padece alguna de estas circunstancias.

No utilice **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** si ud. está en tratamiento con otros medicamentos que contengan lamivudina, zidovudina o nevirapina.

¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA?

Antes de iniciar el tratamiento con Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA Ud. debe conocer:

- ✓ Que **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** en el tratamiento de pacientes adultos y niños a partir de los 12 años con infección por VIH-1, produce reducción de la carga viral en sangre y aumento de los linfocitos CD4+ (células de la sangre que contribuyen a defenderse de las infecciones), lo que reduce el riesgo de padecer otras infecciones que pueden suceder cuando el sistema inmune está debilitado.
- ✓ **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** no cura la infección por HIV-1 ni el SIDA.
- ✓ Se desconoce si este medicamento es seguro en pacientes menores de 12 años o que pesen menos de 50 kilogramos.
- ✓ Algunas personas que toman combinaciones para el tratamiento de infección por VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Ud. tiene que saber que hay mayor riesgo:
 - si alguna vez tuvo una **enfermedad del hígado** , incluyendo hepatitis B o C
 - si tiene una **enfermedad renal**
 - si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
 - si es **diabético** y utiliza insulina.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Su médico decidirá si los principios activos son adecuados para usted. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento.

Antes de utilizar Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA su médico debe conocer:

- ✓ Sus antecedentes alérgicos o de hipersensibilidad
- ✓ Si tiene intolerancia a la lactosa.
- ✓ Su análisis de sangre (serología) de control del virus de HIV-1
- ✓ Si Ud. padece hepatitis (inflamación del hígado) o trastornos del hígado, incluyendo si conoce que padece Hepatitis B.
- ✓ Si ud. tiene afecciones de la piel, como erupción cutánea.
- ✓ Si tiene o ha tenido alguna vez trastornos en la sangre como anemia (disminución de glóbulos rojos) o neutropenia (disminución de globulos blancos)
- ✓ Si ha tenido enfermedades musculares o inflamación de los músculos como miopatía (debilidad muscular).
- ✓ Qué medicamentos está utilizando. Otros antivirales, incluso si consume medicamentos de venta libre, vitaminas, suplementos vitamínicos. Utiliza otros medicamentos para el HIV que contengan: emtricitabina, tenofovir, lamivudina, estavudina, rivotina, u otros como cotrimoxazol, fluconazol, valproato, fenitoina, metadona, claritromicina. Trate de llevar a su visita con el médico una lista con todos los medicamentos que está tomando.
- ✓ Si Ud. está embarazada, está planeando quedar embarazada o está dando el pecho a su bebé, ya que no debería consumir este medicamento.
- ✓ Si Ud. tiene problemas en sus riñones o ha recibido diálisis.
- ✓ Si Ud. padece problemas óseos.

- ✓ Si Ud. padece alguna otra afección o dolencia.

Antes de utilizar este medicamento recuerde:

- ✓ **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** es un comprimido recubierto, para ingerir entero por vía oral solamente. No lo parta, no lo utilice por otra vía.
- ✓ Este medicamento requiere supervisión médica. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.
- ✓ Utilice este medicamento por el tiempo indicado por su médico: No prolongue ni tampoco corte el tratamiento por decisión propia sin consultar con su médico.
- ✓ No debe discontinuar **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** sin informar primero a su médico.
- ✓ Si utiliza **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** para el tratamiento de VIH-1, su médico puede indicarle hacerlo en conjunto con otros medicamentos para el VIH-1.
- ✓ Recuerde solicitar a su médico nueva receta antes de finalizar el envase del medicamento para evitar omitir dosis.

¿Cómo se usa Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA

Siga estrictamente las indicaciones de su médico para su utilización.

La dosis habitual recomendada es de 2 (dos) comprimidos por día. (Puede haber variaciones en pacientes al inicio de tratamiento, hasta el ajuste completo de la dosis de nevirapina).

Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA debe tomarse por boca, con medio vaso de agua y puede ingerirse acompañado o no de alimentos

3TC-AZT-NVR ELEA® se utiliza generalmente en dos tomas diaria. Tome **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** en el mismo horario todos los días, para mantener constante los niveles sanguíneos del medicamento. Pacientes con insuficiencia renal pueden tener variaciones en la dosis (posología), necesitando espaciar las dosis.

Para disminuir el riesgo de erupción cutánea que la nevirapina (uno de sus componentes) podría producirle su médico podría indicarle iniciar con dosis menores durante los primeros 14 días. Si tiene una erupción cutánea durante los primeros 14 días de tratamiento, comuníquese inmediatamente con su médico. No aumente la dosis de nevirapina a 2 veces al día si tiene erupción cutánea.

No omita ninguna dosis de Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA

Si olvida una dosis tómela tan pronto lo recuerde sin embargo si es casi la hora de tomar la dosis siguiente, omita la dosis olvidada y tome sólo la dosis indicada. No tome 2 dosis en el mismo momento para reponer la dosis perdida.

No tome más de dos dosis por día de **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** Comuníquese con su médico si no sabe bien qué hacer.

Su médico oportunamente le indicará si debe tomar otros medicamentos tomar y cuál es la mejor forma de tomarlos.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos o indeseables?

Al igual que todos los medicamentos **Lamivudina-Nevirapina-Zidovudina ELEA** puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento con Lamivudina y Zidovudina se reportaron los siguientes eventos:

Eventos adversos muy frecuentes: Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes: dolor de cabeza y malestar (*náuseas*).

Efectos adversos frecuentes : Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes: vómitos, diarrea, dolor de estómago, pérdida de apetito, sensación de mareo, cansancio, falta de energía , fiebre

(temperatura elevada) , sensación de malestar general, dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*) , dolores musculares y molestias, dolor de las articulaciones, tos, nariz irritada o con exceso de secreción nasal, erupción cutánea, pérdida de cabello (*alopecia*).

Los efectos secundarios frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son: recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia o leucopenia*) , aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado, aumento en la cantidad de bilirrubina en sangre (una sustancia producida en el hígado) que puede provocar un color amarillento de la piel.

Efectos adversos poco frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes: dificultad para respirar, gases (*flatulencia*), picazón, debilidad muscular.

Los efectos secundarios poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son: una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (*trombocitopenia*) o en todas clases de glóbulos (*pancitopenia*).

Algunos otros efectos adversos raros, que son raros, ya que se han presentado con una frecuencia de hasta 1 de cada 1.000 pacientes, pero pueden ser graves son los siguientes: reacción alérgica grave que o causa la hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar, alteraciones hepáticas, como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso, inflamación (*hepatitis*), acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en sangre), inflamación del páncreas (*pancreatitis*), dolor en el pecho, enfermedad del músculo cardíaco (*cardiomiopatía*) , ataques tipo epilépticos (*convulsiones*), De los precedentes la acidosis láctica, los problemas hepáticos y las alteraciones sanguíneas podrían ser severos.

Cambios en la distribución de la grasa corporal (*lipodistrofia*).

Exacerbación de infecciones antiguas: Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se re-agudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

Además de estas infecciones oportunistas, también pueden desarrollarse trastornos autoinmunes (enfermedades que ocurren cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de empezar a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunes pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento. Si nota cualquier síntoma de infección u otros síntomas tales como debilidad muscular, debilidad en las manos y en los pies y que va hacia el tronco, palpitaciones, temblor o hiperactividad; por favor, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Durante el tratamiento con Nevirapina se reportaron los siguientes eventos como más frecuentes: cefalea y diarrea.

La nevirapina puede causar efectos secundarios graves, potencialmente mortales, entre ellos, trastornos del hígado y afecciones de la piel graves que pueden causar la muerte. Los trastornos del hígado y las afecciones de la piel pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero el mayor riesgo se presenta durante las primeras 18 semanas del tratamiento.

Si se presentan alguno de los siguientes síntomas sugestivos de alteración hepática suspenda la medicación y contáctese inmediatamente con su médico: orina color oscuro, cambio en la

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA.
LAMIVUDINA 150mg , NEVIRAPINA 200mg, ZIDOVUDINA 300mg
Comprimidos Recubiertos
Información para el paciente

Laboratorio
ELEA

coloración de su piel a un tono amarillo o nota amarilla la parte blanca del ojo , materia fecal color claro, fiebre, inapetencia, cansancio.

Si presenta erupción en su piel, ampollas, aftas en la boca, enrojecimiento en ojos, inflamación de cara, también suspenda la medicación y contáctese con su médico rápidamente.

Otros posibles efectos secundarios de la nevirapina incluyen los siguientes:

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS por sus siglas en inglés), una afección que a veces ocurre cuando el sistema inmunitario comienza a recuperarse después del tratamiento con un medicamento contra el VIH. A medida que el sistema inmunitario se fortalece, puede tener una reacción más intensa a una infección previamente oculta. Infórmele a su proveedor de atención de salud si presenta nuevos síntomas después de comenzar su medicamento contra el VIH.

Redistribución, pérdida o aumento de la grasa corporal (lipodistrofia).

Si ud. tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico o farmacéutico. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte con un profesional.

¿Qué hacer ante una sobredosis?

Ante la ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual concurra al lugar más cercano de asistencia médica (concurra al médico) o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones:

-HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247

- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

Presentación:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

¿Cómo conservar este medicamento?

Conservar en su envase original, a temperatura y humedad ambiente, entre 15 y 30°C.

El producto puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.



anmat Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

LABORATORIO ELEA SACIFYA

CUIT 30500971485 ELEA S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.

Director Técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.

Elaborado en Sanabria 2353. CABA.



DURÁN Jimena Mariel
CUIL 27295426573 5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA
LAMIVUDINA 150mg , NEVIRAPINA 200mg, ZIDOVUDINA 300mg
Comprimidos Recubiertos
Proyecto de prospecto



LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA
LAMIVUDINA 150 mg , NEVIRAPINA 200 mg, ZIDOVUDINA 300 mg,
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Advertencias:

Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluso fatales, con el uso de análogos nucleosídicos solos o en combinación, incluyendo lamivudina, zidovudina y otros antirretrovirales.

Zidovudina ha sido asociada con toxicidad hematológica incluyendo neutropenia y anemia severa, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada. El uso prolongado de zidovudina ha sido asociado con miopatía sintomática.

En pacientes tratados con Nevirapina se han presentado reacciones cutáneas severas con amenaza de vida, que incluyeron Sdme. de Stevens-Johnsons, necrosis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción orgánica. Los pacientes que desarrollen estas reacciones cutáneas deben discontinuar el tratamiento con nevirapina cuanto antes. Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa y amenazante para la vida, incluyendo necrosis hepática fatal, han ocurrido en pacientes tratados con nevirapina. Es necesario monitorear las primeras 18 semanas de administración de nevirapina. Se debe realizar un vigilancia extra durante las primeras 8 semanas de terapia, que es el período de mayor riesgo de estos eventos.

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene: Lamivudina 150mg, Zidovudina 300mg, Nevirapina 200mg
Excipientes: Polivinilpirrolidona, Glicolato de almidón sódico, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White 85F28751 (*).

(*)Composición de Opadry II White 85F28751: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; dióxido de titanio; polietilenglicol; talco

ACCION TERAPÉUTICA: Combinación fija antirretroviral para el tratamiento de la infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana. Asociación fija de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleosídicos (lamivudina y zidovudina) y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (nevirapina).

Código ATC J05AR05

INDICACIONES: tratamiento de la infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) una vez que los pacientes hayan estabilizado el régimen de mantenimiento de nevirapina 200mg por día y hayan demostrado adecuada tolerabilidad a esta.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES.

ACCION FARMACOLOGICA: son comprimidos combinados a dosis fija de tres compuestos que exhiben actividad inhibitoria respecto a la transcriptasa reversa del VIH: Lamivudina, zidovudina y nevirapina.

Lamivudina (3-TC): compuesto nucleosídico sintético. La lamivudina es el enantiómero de una dideoxi-pirimidina sintética análoga de la citidina(2', 3'-dideoxi-3'-thiacitidina, 3-TC). Intracelularmente es fosforilada a su metabolito activo trifosfatado, lamivudina trifosfato, cuyo principal modo de acción es la inhibición de la transcripción reversa del VIH ya que se incorpora a la terminación de la cadena de ADN del virus. La lamivudina es además un inhibidor débil de la ADN polimerasa α , β y γ .

Zidovudina (AZT) : es un análogo nucleosídico sintético, intracelularmente, la zidovudina es fosforilada a su metabolito activo 5-trifosfato (AZT-TP). En este caso el principal mecanismo de acción del AZT-TP es la inhibición de la transcriptasa reversa del VIH vía la terminación de la cadena ADN viral luego de la incorporación del análogo del nucleosídico. Es un inhibidor débil de las polimerasas α , γ y δ . Se ha informado que en cultivos celulares se incorpora al ADN.

Nevirapina: compuesto sintético no nucleosídico, inhibidor de la transcriptasa reversa del virus VIH-1. Se une directamente a la transcriptasa reversa y bloquea la actividad de la ADN polimerasa ARN dependiente y ADN dependiente, provocando ruptura en el sitio catalítico de la enzima. La nevirapina no compite con los nucleósidos trifosfatados. La nevirapina no inhibe la transcriptasa reversa del VIH-2 y la AND polimerasa eucariota (como la ADN polimerasa humana α , β , γ ó δ).

Actividad antiviral in vitro

3TC: se ha informado actividad in vitro de este compuesto contra VIH-1 en diferentes líneas celulares, incluyendo monocitos y linfocitos periféricos en sangre humana fresca, usando ensayos de susceptibilidad estándares. Los valores inhibitorios (concentración inhibitoria del 50%) estaban en el rango de 0,003 a 15 μ M (1 μ M=0,23mcg/ml). Los valores inhibitorios del 50% de lamivudina contra diferentes cepas de HIV-1 (A-G) fueron desde 0,001 a 0,123 μ M y contraHIV-2 aislados fueron desde 0,003 a 0,120 μ M. En células MT-4 infectadas por HIV-1, la lamivudina combinada en diferentes proporciones con zidovudina mostró una actividad antirretroviral sinérgica. La ribavirina (50 μ M) disminuyó la actividad anti-HIV-1 de lamivudina 3,5 veces.

AZT: se informó actividad in vitro de la zidovudina contra VIH-1 en distintas líneas celulares (incluso monocitos y linfocitos periféricos en sangre humana fresca) Los valores inhibitorios (concentración inhibitoria del 50% y del 90%) estaban en el rango 0,01 a 0,49 μ M(1 μ M = 0,27 mcg/mL) y 0,1 a 9 μ M, respectivamente.

Zidovudina tuvo actividad anti VIH-1 en todas las infecciones virales agudas de las células. Sin embargo, la actividad de zidovudina fue sustancialmente menor en líneas celulares infectadas crónicas. Los valores inhibitorios del 50% para zidovudina contra diferentes cepas de VIH-1 (A-G) fueron desde 0,00018 a 0,02 μ M y contra VIH-2 aislados desde 0,00049 a 0,004 μ M. En estudios de zidovudina combinada llevados a cabo en cultivos celulares, ésta demostró actividad sinérgica con los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa abacavir, didanosina, lamivudina y zalcitabina, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa como delavirdina y nevirapina y los inhibidores de la proteasa como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir y actividad aditiva con interferon alfa. En cultivos celulares la rivabirina inhibe la fosforilación de la zidovudina.

Nevirapina:La actividad antiviral de nevirapina se ha evaluado en una variedad de líneas celulares incluyendo las células mononucleares de sangre periférica, macrófagos derivados de los

monocitos, y las líneas celulares linfoblastoides. En un ensayo usando células de riñón embrionario humano, la mediana de la concentración inhibitoria 50% de nevirapina fue de 90 nM frente a un panel de 2923 virus VIH-1 de tipo salvaje. El percentilo 99 de la EC50 fue 470nM en este ensayo. La mediana del EC50 fue 63 contra subtipos aislados de VIH-1 A, B, C, C F, G y H y formas circulares recombinantes CRF01_AE, CRF02_AG and CRF12_BF. Nevirapina en cultivos celulares no demostró actividad antiviral contra el VIH-1 grupo O (n = 3) o VIH-2 (n = 3) ni replicarse en células mononucleares de sangre de cordón. La nevirapina en combinación con efavirenz exhibió fuerte actividad antagonista anti-VIH-1 en cultivos celulares y fue aditivo con el inhibidor de la proteasa ritonavir o el inhibidor de la fusión enfuvirtida. Nevirapina exhibió sinergia anti VIH-1 en combinación con los inhibidores de proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir y tipranavir, y los INTR abacavir didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina. La actividad anti VIH-1 de nevirapina fue antagonizada por el adefovir (fármaco anti-VHB) y por la ribavirina fármaco anti-HCV en cultivo celular.

Resistencia: Lamivudina, Zidovudina y Nevirapina administradas por separado

En pacientes que recibieron lamivudina como monoterapia o en terapia combinada con zidovudina, se han aislado dentro de las 12 semanas cepas de VIH-1 resistentes a lamivudina tanto fenotípica como genotípicamente. En algunos pacientes portadores de virus resistentes a AZT al inicio del estudio la sensibilidad fenotípica a esta droga fue restaurada luego de 12 semanas de tratamiento con lamivudina. La terapia de combinación lamivudina+zidovudina retrasa la aparición de sustituciones de aminoácidos que darían resistencia a zidovudina.

Cepas de VIH-1 resistentes a lamivudina y zidovudina han sido aislados de pacientes luego de la terapia prolongada con lamivudina +zidovudina. A resistencia dual requiere la presencia de múltiples sustituciones de aminoácidos, la más importante de las cuales sería G333E.

Lamivudina:

Cepas de VIH-1 resistentes a lamivudina han sido seleccionadas in vitro y también han sido recuperadas de pacientes tratados con lamivudina o con lamivudina + zidovudina. Análisis genotípicos de las cepas resistentes mostraron que la resistencia se debió a mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa en el codón 184 cambiando metionina por isoleucina o valina (M184V/I)

-Zidovudina: en el análisis genotípico de las cepas recuperadas de pacientes tratados con zidovudina, que fueran aisladas y seleccionadas in vitro, se demostró que la resistencia se debe a mutaciones en la transcriptasa reversa del VIH-1 por sustitución de 6 aminoácidos (M41L,D67N,K70R, L210W,T215Y o F, K219Q). En general altos niveles de resistencia se asocian a mayor número de sustituciones de aminoácidos.

Nevirapina: se ha informado que in vitro emergen VIH-1 con susceptibilidad reducida a nevirapina (100 a 250 veces menos). También se reportaron mutaciones en el gen Y181C y/o V106A de la transcriptasa reversa del VIH-1 dependiendo de la cepa o línea celular empleada. El tiempo en que se emerge la resistencia in vitro a nevirapina no se ve alterado cuando se combina con otros inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídicos.

Se han informado cambios fenotípicos y genotípicos en VIH-1 aislado de pacientes que recibieron nevirapina o bien nevirapina más zidovudina.

Resistencia cruzada:

- Lamivudina + Zidovudina: resistencia cruzada entre lamivudina y zidovudina no ha sido documentada. En algunos pacientes tratados con la combinación, se han informado aislamientos con una mutación del codón 184 que confiere resistencia a lamivudina.

En presencia de esta mutación se han visto en algunos pacientes, resistencia cruzada a abacavir, didanosina, tenofovir y zalcitabina. En algunos pacientes tratados con AZT+ddi o zalcitabina, han emergido cepas resistentes a múltiples drogas incluida lamivudina.

-Zidovudina: en un estudio de 167 pacientes con VIH tratados durante más de un año con zidovudina+didanosina o zidovudina +zalcitabina se informaron cepas multiresistentes a didanosina, lamivudina, stavudina y zidovudina . El patrón de resistencia a drogas múltiples en terapias combinadas era diferentes (A62V, V71I, F77L, F116L y Q151M) al de la monoterapia. La mutación Q151 es la más frecuentemente asociada a terapias múltiples. La mutación del codón 151 en combinación con las mutaciones 62,75,77 y 116 se observa en virus con sensibilidad reducida a zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina y lamivudina. Mutaciones análogas de timidina son seleccionadas por zidovudina y dan resistencia cruzada a abacavir, didanosina, stavudina, tenofovir y zalcitabina.

-Nevirapina: se ha informado la rápida emergencia in vitro de cepas de VIH-1 con resistencia cruzada a los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídicos (delavirdina, efavirenz y etravirina). La mutación Y188N confiere reducción en la susceptibilidad de delavirdina 22 veces menor y 7 veces en la susceptibilidad a efavirenz, no mostrando cambios en etravirina. Similarmente la sustitución de Y181I confiere una reducción de 3 veces en la susceptibilidad a delavirdina y 8 veces a etravirina, pero no afecta la susceptibilidad a efavirenz. Sin embargo, cepas resistentes a nevirapina fueron susceptibles a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa ddi y ZDV. De modo similar cepas resistentes a ZDV fueron susceptibles a nevirapina en cultivos.

FARMACOCINETICA:

- Lamivudina: luego de la administración oral es absorbida rápidamente y distribuida extensamente. La unión a las proteínas es baja. Aproximadamente el 70% de la dosis endovenosa de lamivudina se recupera sin cambios en la orina. La metabolización es escasa, el metabolito trans-sulfóxido es el único conocido, aproximadamente 5% de la dosis total oral luego de 12 horas.

- Zidovudina: luego de la administración oral, es absorbida rápidamente y extensamente distribuida. La unión a las proteínas es baja. La zidovudina es eliminada principalmente por metabolismo hepático. El principal metabolito hepático es el 3'-ácido 3-deoxi- 5-O β D glucopiranosilimidina (GZDV), cuya área bajo la curva es tres veces mayor que la de la zidovudina. Luego de la administración oral, la recuperación en la orina del AZT y GZDV es de 14% y 74%, respectivamente.

-Nevirapina: es rápidamente absorbida (>90%) después de administración oral. Puede ser administrada con o sin alimentos.

Es ampliamente distribuida en humanos. Cruza la barrera placentaria y es hallada en leche materna. Se une a proteínas en un 60%. Es extensamente biotransformada por metabolismo oxidativo de citocromo P450 a diversos metabolitos hidroxilados. Sufre glucuronización. La principal familia de isoenzimas metabolizantes corresponden a la citocromo CYP3A y CYP2B6, aunque otras isoenzimas pueden tener un rol secundario. Nevirapina es inductora del sistema P 450, a nivel CYP3A4 Y CYP2B6, en alrededor de un 20 a un 25 La farmacocinética de autoinducción se caracteriza por el incremento de 1,5 a 2 veces aproximadamente en la depuración oral aparente de nevirapina según el tratamiento continúe desde una dosis única a dos, durante cuatro semanas de dosificación con 200-400mg/día.

La autoinducción también resulta en una disminución correspondiente en la vida media de fase terminal de nevirapina en plasma desde, aprox. 45horas, luego de dosis simple, a 25-30 horas después de dosificación múltiple con 200-400mg/día.

La principal vía de excreción del compuesto es renal bajo la forma de metabolitos (menos del 3 % de la dosis administrada se recupera en orina como sustancia madre), a través de heces se excreta un 10 % de la dosis administrada. Por lo tanto la excreción renal juega un rol menor en la eliminación del compuesto madre.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:

Niños mayores de 12 años y adultos y con ≥ 50 kg de peso: 1 comprimido 2 veces por día.

Si fuera necesario reducir la dosis de alguno de los principios activos o si se deseara establecer un periodo de inducción para nevirapina 200mg 1 vez por día para disminuir la posibilidad de rash, se deberán utilizar comprimidos separados de cada droga hasta el momento de la adecuación de la dosis a la combinación fija.

Monitoreo del paciente: Se deberá efectuar monitoreo clínico y de laboratorio, antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento, a intervalos apropiados, incluyendo monitoreo de la función hepática.

Si existen anomalías, deben valorarse y eventualmente suspender la medicación y luego reiniciar dosificación con drogas por separados. No hay datos disponibles para nevirapina en pacientes con disfunción hepática, renal o en diálisis.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Pacientes con recuento de neutrófilos $<$ de 750 células /mm³ o niveles bajos de hemoglobina $<$ 7,5g/dl.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child Pugh clase B o C respectivamente)

ADVERTENCIAS:

Esta es una combinación a dosis fijas de lamivudina, zidovudina y nevirapina, por lo tanto no debería ser administrado en forma concomitante con estos compuestos por separado. La información de prescripción completa de cualquier agente que sea considerado para usar con este fármaco deberían ser consultados antes de iniciar la terapia combinada.

Comunicar a los pacientes que no se ha demostrado que la medicación antirretroviral actual impida el peligro de transmitir la infección VIH a otras personas.

Los pacientes tratados con esta combinación o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden seguir contrayendo infecciones oportunistas o sufriendo otras complicaciones de la infección VIH.

Se han reportado exacerbaciones agudas severas de hepatitis B en pacientes coinfectados con virus de hepatitis B y virus de inmunodeficiencia humana 1 que han discontinuado lamivudina (uno de los componentes de este fármaco). La función hepática debe monitorearse de cerca, tanto con seguimiento clínico como de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes que discontinúan la presente terapia de combinación fija que contiene lamivudina. En caso de ser apropiado, la iniciación de tratamiento anti hepatitis B debe estar garantizado.

-Supresión de médula ósea: tener especial atención al administrar esta combinación que contiene zidovudina a aquellos pacientes que tienen compromiso la médula ósea, con un recuento de granulocitos $<$ 1000 células/ mm³ o valores de hemoglobina $<$ 9.5 g/dl ya que esta droga producir anemia y neutropenia severas. Se recomienda realizar recuento de glóbulos sanguíneos periódicamente. En caso de anemia o neutropenia puede necesitarse suspensión de la terapia con esta droga.

-Alteraciones hepáticas:

Acidosis láctica/hepatomegalia con esteatosis: el tratamiento con cualquier compuesto que contenga 3-TC/AZT debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle signos clínicos o de

laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada. Han sido documentados casos, incluso fatales, con el uso de análogos nucleósidos solos o en combinación, incluyendo zidovudina y lamivudina. La mayoría de estos casos han sido mujeres. Se debe tener sumo cuidado cuando se administra 3-TC/AZT en pacientes con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática.

Hepatotoxicidad severa: en pacientes tratados con nevirapina se han reportado algunos casos hepatotoxicidad fatal, incluyendo hepatitis colestásica fulminante y colestasis hepática, necrosis hepática y fallo hepático. El riesgo de eventos hepáticos independientes de la severidad, ha sido observada durante las primeras 12-16 semanas de tratamiento.

Sin embargo los eventos hepáticos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

En algunos casos, los pacientes se presentaron con pródromos inespecíficos como fatiga, malestares, anorexia, náuseas, ictericia, tensión hepática o hepatomegalia, con o sin niveles anormales de transaminasas. Estos eventos progresaron a la falla hepática con elevación de las transaminasas, con o sin hiperbilirrubinemia, con prolongación del tiempo de parcial de la tromboplastina, o eosinofilia. Rash y fiebre acompañó a algunos de estos eventos hepáticos. Los pacientes con signos o síntomas de hepatitis deberán inmediatamente buscar evaluación médica, se les deberán realizar tests de la función hepática, y discontinuar el tratamiento que contenga nevirapina tan pronto como sea posible.

Un aumento de los niveles de GOAT o GPT y/o presencia de coinfección con virus de hepatitis B o C, sumado a un recuento de CD4 mayor a 350 células/mm³ previo al comienzo del tratamiento antirretroviral, se encuentra asociado con un aumento en el riesgo de efectos adversos hepáticos. Se deberá suspender la medicación de inmediato en caso de que las enzimas hepáticas aumenten 5 (cinco) veces por encima de su valor normal o 2 (dos) veces si existe alguna sintomatología asociada-hepática o de hipersensibilidad.

Nevirapina no debe ser administrada a pacientes con falla hepática. Se deberá realizar monitoreo clínico y de laboratorio incluyendo los tests de función hepática, es esencial a la línea de base y durante las primeras 18 semanas de tratamiento. El monitoreo deberá continuar a intervalos frecuentes dependiendo del estatus clínico del paciente. Los tests de función hepática deberán realizarse en pacientes que experimenten signos o síntomas sugestivos de hepatitis y/o reacciones de hipersensibilidad, tales como fatiga, malestar, anorexia, náusea, ictericia, bilirrubinuria, heces acólicas, tensión hepática o hepatomegalia. El diagnóstico de hepatotoxicidad deberá considerarse como alternativa en estos casos incluso si los tests de función hepática son normales.

Si ocurre hepatitis clínica, nevirapina o cualquier asociación fija que la contenga deberá discontinuarse permanentemente y no comenzarse hasta luego de la mejoría.

- **Miopatías:** se han asociado al uso prolongado de zidovudina miopatías y miositis con cambios patológicos similares a los que produce la enfermedad de HIV, por lo tanto estos también podrían ocurrir con la terapia de 3-TC/AZT

Generales: las primeras 18 semanas de terapia con Nevirapina son un período crítico.

El monitoreo intensivo de los pacientes es requerido para detectar eventos hepáticos y manifestaciones en piel potencialmente amenazadores de la vida. La frecuencia óptima de monitoreo clínico y de laboratorio durante este período no ha sido establecida. Algunos expertos recomiendan monitoreo clínico y de laboratorio incluyendo hepatograma basal, previo al escalamiento de dosis y a las dos semanas previas a instaurar dosis plenas.

Luego de un período inicial de 18 semanas, se deberá realizar un monitoreo frecuente clínico y de laboratorio y ser continuo a través de todo el tratamiento con nevirapina.

Además, los 14 días iniciales de prueba con nevirapina a 200 mg/día, han demostrado reducir la frecuencia de rash.

Reacciones en piel: severas reacciones en piel, incluyendo casos fatales han sido reportadas con nevirapina, ocurriendo más frecuentemente durante las primeras 6 semanas de la terapia. Estos han incluido casos de síndrome Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, síntomas constitucionales, y disfunción orgánica.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de reacciones severas en piel o reacciones de hipersensibilidad no limitadas a rash severo, o rash acompañadas por fiebre, malestar general,

fatiga, mialgias, artralgias, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial y/o hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía y disfunción renal, deben discontinuar permanentemente nevirapina o cualquier asociación fija antirretroviral que la contenga y buscar atención médica inmediata.

No deberá recomenzarse nevirapina luego de un severo rash de piel o reacciones de hipersensibilidad.

El tratamiento con nevirapina debe ser iniciado con un período de prueba de 14 días administrando 200 mg/día, el cual ha demostrado que reduce la frecuencia de rash. Si se observa rash durante el período de prueba, no se deberá escalar la dosis hasta que el rash

se haya resuelto. Los pacientes deberán ser monitoreados de cerca por si ocurriese rash de cualquier severidad. Las mujeres parecen tener más alto riesgo de que los hombres de desarrollar rash.

- *Pancreatitis*: debe administrarse con precaución esta asociación que contiene azt+3tc en pacientes con historia de pancreatitis o factores de riesgo significativos para desarrollarla. Debe suspenderse esta terapia en caso de desarrollo de pancreatitis.

-*Síndrome de reconstitución inmune*: se han reportado casos de éste en pacientes tratados con combinaciones antirretrovirales que incluyen algunos de los componentes de este fármaco como AZT+3TC. Durante la fase inicial de combinación antirretroviral, pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una reacción inflamatoria a infecciones indolentes o infecciones oportunistas residuales como por ej. a *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), lo que podría requerir una evaluación adicional y tratamiento adecuado.

Desórdenes Autoinmunes como enfermedad de Graves', polimiositis, y sdme.de Guillain-Barré también fueron reportados en el desarrollo del reconstitución inmune, sin embargo el tiempo de aparición es más variable, y puede suceder algunos meses luego de la iniciación del tratamiento.

Este medicamento contiene lactosa. Aquellos pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, problemas en la absorción de glucosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas en la absorción de galactosa, no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

-*Los pacientes con bajo peso corporal* no deben recibir esta asociación fija que contiene lamivudina ya que las dosis de ésta deben ser reducidas en los pacientes con bajo peso corporal (≤ 50 kg), y no es posible ajustar la dosis con la presente combinación fija.

- *Pacientes con doble-infección*: HIV y HBV

En los trabajos clínicos y experiencia postventa, algunos pacientes con infección HIV y hepatitis crónica por HBV, experimentaron evidencias clínicas y de laboratorio de hepatitis recurrente después de la suspensión de lamivudina.

-*Pacientes con alteración de la función renal*:

Debido a que el presente fármaco es una asociación a dosis fija que impide el ajuste de dosis según función renal, en pacientes cuyo clearance de creatinina sea ≤ 50 mL/min, no debe administrarse la presente combinación (azt+3tc+nevirapina elea).

-*Insuficiencia hepática*: No se conoce si se requiere un ajuste de dosis de nevirapina en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Sin embargo, los pacientes con disfunción hepática moderada, y ascitis pueden estar a riesgo de la acumulación de nevirapina en la circulación sistémica. Se deberá tener precaución cuando nevirapina es administrada a pacientes con insuficiencia hepática moderada. Nevirapina no debe ser administrada a pacientes con

disfunción hepática severa. La duración de beneficio clínico del tratamiento antiviral puede ser limitada. Los pacientes recibiendo nevirapina o cualquier otro antirretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas, y otras complicaciones de infecciones HIV. Por lo tanto los pacientes siempre deben permanecer bajo la observación clínica de médicos experimentados.

Cuando se administre nevirapina como parte del tratamiento del régimen antirretroviral, se deberá completar la información de cada componente terapéutico antes de la iniciación del tratamiento.

-Redistribución grasa: se ha observado una redistribución o acumulación de la grasa corporal, incluso obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico y facial, aumento de pechos, apariencia cushingoide en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Se desconocen los mecanismos y las consecuencias a largo plazo de estos eventos.

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios de interacciones con este medicamento. Se describen a continuación las interacciones demostradas con sus componentes.

-Lamivudine y zalcitabina: ambas podrían inhibir la fosforilación intracelular de la otra. Por lo tanto no se recomienda el uso concomitante de zalcitabina con esta combinación.

-Rivabirina u otros análogos nucleosídicos que afecten la replicación de ADN antagonizan in vitro la actividad de zidovudina contra VIH-1 por lo tanto debería evitarse el uso concomitante de estas drogas.

-Doxorrubicina: se ha demostrado relación antagonica in vitro en la administración con azt.

-Agentes supresores de médula ósea y/o citotóxicos: ganciclovir, interferon alfa, rivabirina y otros agentes supresores medulares o citotóxicos pueden incrementar la toxicidad hematológica de zidovudina.

-Uso en regímenes basados en interferón y ribavirina: estudios in vitro han demostrado que ribavirina reduce la fosforilación de análogos nucleosídicos de la pirimidina como lamivudina y zidovudina. Aunque no hay evidencia de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (por ejemplo, pérdida de la supresión virológica de VIH/VHC) cuando ribavirina fue coadministrada con lamivudina o zidovudina en pacientes coinfectados con VIH y VHC, ha ocurrido descompensación hepática (en algunos casos fatales) en pacientes coinfectados que recibieron terapia de combinación de antirretrovirales para VIH e interferón alfa con o sin ribavirina. Los pacientes que reciben interferón alfa con o sin ribavirina y Lamivudina deberían ser monitoreados de cerca para detectar toxicidad asociada al tratamiento, especialmente descompensación hepática, neutropenia y anemia. Si se considera médicamente apropiado debe considerarse la discontinuación de la terapia de combinación fija de lamivudina+azt+nevirapina. También debe considerarse reducción de dosis o discontinuación de uno o ambos tratamientos, si se advierte toxicidad clínica, incluso descompensación hepática.

- Drogas metabolizadas por el citocromo P450, 3A4 y 2B6. Nevirapina es metabolizada principalmente por el hígado vía las isoenzimas del citocromo P450, 3A4 y 2B6. La coadministración de nevirapina y otras drogas primariamente metabolizadas por el CYP2A4 o CYP2B6 pueden resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de estas drogas y atenuar su efecto terapéutico. Nevirapina es conocida como fuerte inductor de estos sistemas enzimáticos. Nevirapina no parece afectar las concentraciones plasmáticas de drogas que son sustratos de otros sistemas enzimáticos que no sean el CYP450, tales como 1A2, 2D6, 2A6, 2E1, 2C9, o 2C19.

Se describen a continuación las interacciones significativas de Nevirapina con otras drogas:

-Rifampicina: no debe ser coadministrada concomitantemente porque disminuye las concentraciones plasmáticas de nevirapina y puede reducir la eficacia de la droga. Los médicos que necesitan tratar a los pacientes co-infectados con tuberculosis y usan un régimen conteniendo nevirapina pueden utilizar en su lugar rifabutina.

-Rifabutina: aumenta las concentraciones de rifabutina. Debido a la alta variabilidad entre sujetos, algunos pacientes pueden experimentar toxicidad por rifabutina. Se debe utilizar con precaución.

-Anticonceptivos hormonales: la nevirapina puede disminuir la eficacia de tales fármacos. Es necesario asegurar un método anticonceptivo adicional.

-Inhibidores de la proteasa: la nevirapina puede aumentar el metabolismo de estos compuestos disminuyendo sus concentraciones plasmáticas.

-Claritromicina: hay disminución significativa de la claritromicina, sin embargo las concentraciones del metabolito 14-OH están aumentadas.

-Fluconazol: debido al riesgo de aumento de niveles de nevirapina, se debe tener precaución con la coadministración. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente por el posible aumento de eventos adversos asociados a nevirapina.

-Ketoconazol: nevirapina disminuye las concentraciones de ketoconazol en sangre y por lo tanto su eficacia.

-Metadona: los niveles de metadona pueden ser disminuidos. Tal vez se deba aumentar la dosis de metadona para prevenir los síntomas de supresión a opioides. Cuando se agregue nevirapina a los pacientes tratados con metadona, el paciente deberá observarse por evidencias de síntomas de supresión y la dosis de metadona deberá ser ajustada.

-Prednisona: El uso concomitante de prednisona (40 mg/día) por los primeros 14 días de la administración de nevirapina, fue asociado con un aumento y la severidad del rash. Por lo tanto no se recomienda la asociación de prednisona para prevenir el rash asociado a nevirapina .

-Hipericum perforatum (Hierba de San Juan): No se recomienda el uso concomitante de productos que contengan hypericum perforatum, con cualquier inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleosídica, ya que disminuyen las concentraciones de la droga en plasma, llevando a una pérdida de la efectividad.

-Además, se han reportado interacciones medicamentosas con análogos nucleosidos, cimetidina, antiarrítmicos (lidocaina, quinidina), antagonistas cálcicos, ciclosporina, macrólidos (eritromicina), antihistamínicos (astemizol, loratadina), antiepilépticos (carbamazepina), antidepresivos (sertralina, nefazodona), warfarina

Tabla : Drogas que pueden alterar la concentración sanguínea de Lamivudina

Droga coadministrada y dosis	Dosis de Lamivudina	n	Concentraciones de lamivudina		Concentración de droga coadministrada
			ABC	Variabilidad	
Nelfinavir 750 mg c/ 8 hs x 7 a 10 días	Dosis única de 150 mg	11	↑AUC 10%	95% CI: 1% a 20%	↔
Trimetoprima 160 mg/ Sulfametoxazol 800 mg diarios x 5 días	Dosis única de 300 mg	14	↑AUC 43%	90% CI: 32% a 55%	↔

↑: aumento

↓: disminución

↔: sin cambio significativo

Tabla : Drogas que pueden alterar la concentración sanguínea de zidovudina

Droga coadministrada y dosis	Dosis de Zidovudina	n	Concentraciones de AZT		Concentración de droga administrada
			ABC	Variabilidad	
Atovacuona 750mg c/12hs con comida	200mg c/8hs	14	↑AUC 31%	Rango 23% a 78%	↔
Fluconazol 400mg /día	200mg c/8hs	12	↑AUC 74%	IC 95% :54 a 98%	No informado
Metadona 30 a 90mg/día	200mg c/4hs	9	↑AUC 43%	Rango 16% a 64%	↔
Nelfinavir 750 mg c8/hs x 7 a 10 días	Dosis única 200mg	11	↓AUC 35%	Rango 28% a 41%	↔
Probenecid 500mg c 6hs x 2 días.	2mg/Kg c/8hs x 3 días	3	↑AUC 106%	Rango 100 a 170%	No evaluado
Rifampicina 600mg /día x 14 días	200mg c/8hs X 4días	9	↓AUC 47%	IC 95%: 41 a 53%	No evaluado
Ritonavir 300mg c/6hs x 4 días	200mg c/8hs x 4 días	9	↓AUC 25%	IC 95% :15 a 34%	↔
Ácido valproico 250 o 500mg	100mg c/8hs x 4 días	6	↑AUC 80%	Rango 64% a 130%	No evaluado

c/8hs x 4 días					
----------------	--	--	--	--	--

↑: aumento
 ↓: disminución
 ↔: sin cambio significativo
 AUC: área bajo la curva
 IC: intervalo de confianza

Tabla :Interacciones de droga: cambios en los parámetros farmacocinéticos para las drogas coadministradas en presencia de nevirapina y efectos sobre la concentración de nevirapina.

Droga coadministrada y dosis	Dosis de nevirapina	n	% de cambio en los parámetros FC de la droga (IC 90%)			Concentración de droga administrada
			ABC	C max	C min	
Antirretrovirales						
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg/día x días 4-13 días, luego 400/100mg/día días 14-23.	200mg 2 veces/día en días 1-23. Los sujetos fueron tratados con nevirapina previamente	23	Atazanavir 300/100 ↓42 (↓52-29)	Atazanavir 300/100 ↓28 (↓40-14)	Atazanavir 300/100 ↓72 (↓80-↓60)	↑ nevirapina
			Atazanavir 400/100 ↓19 (↓35-↑2)	Atazanavir 400/100 ↓2 (↓15-24)	Atazanavir 400/100 ↓59 (↓73-↓40)	
Darunavir/ritonavir 400/100mg 2 veces /día	200mg 2 veces /día	8	↑24 (↓3 a-57)	↑40 (↑14-73)	↑2 (↓21-↑32)	
Didanosina 100-150mg 2 veces/día	200mg 2 veces/día x 14 días; 400mg/día x 14 días	17	↓28 (↓34-↓14)	↓12 (↓23 a ↑1)	↓32 (↓35-↓19)	
Fosamprenavir 1400mg 2 veces/día	200mg c/2 días	17	↓33 (↓45-20)	↓25 (↓37-10)	↓35 (↓50-↓15)	↑nevirapina
Fosamprenavir /ritonavir 700/100 mg 2 veces/día	200mg 2 veces al día. Los sujetos fueron tratados previamente con nevirapina	17	↓11 (↓23-↑3)	↔	↓19 (↓32-↓4)	↑nevirapina
Indinavir 800mg	200mg/día x 14 días;	19	↓31	↓15	↓44	

c/8hs	200mg 2 x día x 14 días		(↓39-22)	(↓24 -4)	(↓53-↓33)	
Lopinavir 300/75 /mg/m2 (lopinavir ritonavir)	7mg/kg o 4 mg/kg/día x 2 semanas; 2 veces al día x 1 semana	12, 15	↓22 (↓44-↑9)	↓14 (↓36 -16)	↓55 (↓75↓19)	
Lopinavir 400/100 2 veces al día (lopinavir ritonavir)	200mg/día x 14 días; 200mg 2 x día x 14 días	22, 19	↓27 (↓47-↓2)	↓19 (↓38-↑5)	↓51 (↓72↓26)	
Maraviroc 300mg dosis única	200mg 2 veces al día	8	↑1 (↓35-55)	↑54 (↓6-↑151)	↔	
Nelfinavir 750 mg 3 veces al día	200mg/día x 14 días;	23	↔	↔	↓32 (↓50 a ↑5)	
Nelfinavir-mtbt M8	200mg 2 x día x 14 días		↓62 (↓70-53)	↓59 (↓68-48)	↓66 (↓74.-55)	
Ritonavir 600mg 2 veces al día	200mg/día x 14 días; 200mg 2 veces/día x 14 días	18	↔	↔	↔	
Stavudina 30-40mg 2 veces x día	200mg/día x 14 días; 200mg 2 veces/día x 14 días	22	↔	↔	§	
Zalcitabina 0,125-0,25 mg 3 veces x día	200mg/día x 14 días; 200mg 2 veces/día x 14 días	6	↔	↔	§	
Zidovudina 100-200mg 3 veces x día	200mg/día x 14 días; 200mg 2 veces/día x 14 días	11	↓28 (↓40-4)	↓30 (↓51-↑14)	§	
Otros fármacos						

Claritromicina 2 veces al 500mg Mtbto. 14 OH claritromicina	200mg por día x 14 días 200mg 2 x día x 14 días	15	↓31 (↓38-24)	↓23 (↓31-↓14)	↓56 (↓70-↓36)	
Etinilestradiol 0,035mg y noretindrona 1mg	200mg por día x 14 días	19	↓20 (↓33-↓3)	↔	§	
	200mg 2 x día x 14 días		↓19 (↓30-↓7)	↓16 (↓27-↓3)	§	
Depomedroxi progesterona acetato 150mg c/3 meses	200mg por día x 14 días 200mg 2 x día x 14 días	32	↔	↔	↔	
Fluconazol 200mg /día	200mg por día x 14 días 200mg 2 x día x 14 días	19	↔	↔	↔	↑nevirapina
Ketoconazol 400mg/día	200mg por día x 14 días 200mg 2 x día x 14 días	21	↓72 (↓80- ↓60)	↓44 (↓58-↓27)	§	
Metadona dosis por paciente individual	200mg/día x 14 días; 200mg 2 veces ≥ 7 días	9	En estudio FC en 9 ptes que reciben metadona en forma c´ronica a quienes se les agregó la terapia de nevirapina en estado estacionario, el clearance de metadona aumento 3 veces, resultado en sintomas de retiro, requiriendo ajustes de dosis en segmentos de 10mg, en 7 de 9 pacientes. Metadona no tuvo efecto en el clearance de nevirapina			

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.

LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA

LAMIVUDINA 150mg , NEVIRAPINA 200mg, ZIDOVUDINA 300mg

Comprimidos Recubiertos

Proyecto de prospecto

Laboratorio
ELEA

Rifabutina 150 a 300mg /día Metabolito 25-o-desacetil-ribabutina	200mg por día x 14 días	19	↑17 (↓2-↑40)	↑28 (↑9-51)	↔	
	200mg 2 x día x 14 días		↓24 (↓16-↑84)	↓29 (↓2-↑68)	↑22 (↓14-↑74)	
Rifampicina 600mg/día	200mg/día x 14 días; 200mg 2 veces/día x 14 días	14	↑11 (↓4-↑28)	↔	§	↓nevirapina

↑: aumento

↓: disminución

↔: sin cambio significativo

§: Cmin por debajo del nivel de confianza

AUC: área bajo la curva

IC: intervalo de confianza

-Efectos de los alimentos: esta asociación fija puede administrarse con o sin alimentos. La administración con alimento en un estudio de biodisponibilidad de dosis única dio por resultado un Cmax mas bajo, similar a los resultados observados anteriormente para las formulaciones de referencia. La disminución promedio en Cmax fue de 32%(24-38%); 18(10 a 25%) y 28% (13 a 40%), respectivamente al ser administrado con alimentos de alto contenido graso, en comparación con la administración en ayunas. La administración con alimento no alteró el alcance de absorción de lamivudina ni de zidovucina (ABC), en comparación con la administración en ayunas (n:24). La absorción de nevirapina no se ve afectada por los alimentos.

Embarazo

Categoría C. no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se realizaron estudios de reproducción con 3tc+azt en animales sin evidenciarse teratogenicidad. Durante el embarazo se utilizará esta asociación únicamente cuando los beneficios potenciales justifiquen los riesgos.

-Lamivudina: estudios realizados en ratas y conejos preñados demostraron que lamivudina se transfiere al feto a través de la placenta. Se realizaron estudios de reproducción con lamivudina administrada por vía oral con ratas y conejos a una dosis 130 y 60 veces respectivamente la dosis habitual (basada en superficie corporal. Estos estudios no demostraron ninguna evidencia de teratogenicidad. Se observó evidencia de embrioletalidad temprana en el conejo con una dosis similar a la producida por el adulto y más alta, pero no se observaron indicios de este efecto en la rata con dosis orales de hasta 130 veces la dosis de adulto habitual.

-Zidovudina: no se demostraron pruebas de teratogenicidad con zidovudina en estudios de reproducción con administración oral de zidovudina en ratas y conejos en dosis de hasta 500mg/g diarios. El tratamiento con AZT demostró una toxicidad embriofetal evidenciada por un aumento en la incidencia de resorciones fetales en ratas a las que se administró una dosis de 500mg/diarios. Las dosis utilizadas en os estudios teratológicos dieron por resultado concentraciones plasmáticas pico de AZT (después de la mitad de la dosis diaria en ratas, 66 a 226 veces y en conejos 12 a 87 veces las concentraciones plasmáticas humanas pico en reposo (después de 1/6 parte de la dosis diaria) alcanzada con la dosis diaria recomendada (100mg c 4hs) En un estudio teratológico adicional con ratas, una dosis de 2000mg/kg día (muy cerca de la dosis media oral letal en ratas de alrededor de 3700mg/kg) produjo toxicidad materna marcada por un amento de las concentraciones plasmáticas humanas pico.

No se observó evidencia de teratogenicidad en ese experimento con dosis de 600mg/kg día o inferior. Se realizaron dos estudios sobre la carcinogenicidad en roedores.

-Nevirapina: categoría C en embarazo.

Nevirapina administrada a una dosis única de 200mg/5,8 hs antes del parto demostró que atraviesa fácilmente la placenta y que aparece en la leche materna, por lo que se debe interrumpir la lactancia.

No se detectó teratogenicidad en estudios de reproducción llevados a cabo en ratas preñadas y conejos. En ratas, se produjo una reducción significativa en el peso fetal a dosis de exposición sistémica aproximadamente 50% mayores, respectivamente que aquellas vistas a las dosis diarias recomendadas en humanos basados en ABC. NO existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Eventos hepáticos severos, incluyendo muertes, se han informado en mujeres embarazadas que recibían terapia clínica con nevirapina como parte del tratamiento combinado de HIV. NO está claro si el embarazo incrementa el ya aumentado riesgo observado en mujeres no embarazadas.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

Mutagénesis:

Lamivudina resultó mutagénica en un ensayo de linfoma de ratón y clastogénica en un ensayo citogenético en el que se utilizaron linfocitos humanos de cultivo.

Lamivudina resultó negativa en un ensayo de mutagénesis microbiana, en un ensayo de transformación celular in vitro, en una prueba de micro núcleos de rata, en un ensayo citogenético de médula ósea de rata y en un ensayo de síntesis no programada de ADN en hígado de rata.

Zidovudina resultó mutagénica en un ensayo de linfoma de ratón, positiva en un ensayo de transformación in vitro y clastogénica en un ensayo citogenético en el que se utilizaron linfocitos humanos de cultivo y positiva en pruebas de micro núcleos de ratones y ratas luego de repetidas dosis. Resultó negativa en un estudio citogenético en ratas a las que se le administró una dosis única. No se produjeron efectos sobre la fertilidad en términos de índices de concepción en virtud de la administración de zidovudina en ratas hembras y machos con dosis de hasta 7 veces la dosis habitual de un adulto en base a consideraciones del área de superficie corporal.

Nevirapina se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas con nevirapina. La dosis en ratones fueron 0, 50, 375 o 750 mg/kg/día durante 2 años. Adenomas y carcinomas hepatocelulares se incrementaron a todas las dosis en machos y a las 2 dosis más altas en hembras. En estudios donde las ratas recibían nevirapina a dosis de 0, 3.5, 17.5 o 35 mg/kg/día durante 2 años, se observó un aumento en los adenomas hepatocelulares en machos a todas las dosis y en las hembras a las dosis más altas. La exposición sistémica (basadas en las ABC) a todas las dosis en los 2 estudios en animales fue más baja que la valorada en humanos a la dosis de 200mg 2 veces por día. Se desconoce el mecanismo de potencial carcinogénico. Sin embargo, en los ensayos de toxicología genética, nevirapina no mostró evidencia de actividad mutagénica o clastogénica en una batería de estudios in vitro e in vivo. Estos incluyeron ensayos microbianos para mutación genética (Ames: cepas de Salmonella y E.coli), ensayo de mutación genética de célula de mamífero (CHO/HGPRT), ensayos citogenéticos usando una línea de células ováricas de hámster chino y un ensayo de micronúcleos de médula espinal de ratón luego de la administración oral.

Dada la falta de actividad genotóxica de nevirapina, la relevancia para humanos de neoplasias hepatocelulares en ratones y ratas tratadas con nevirapina se desconoce.

Toxicidad reproductiva:

Lamivudina: se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis administradas oralmente de hasta 4000mg/kg/día y 1000mg/kg/día respectivamente, produciendo niveles de plasma de hasta 35 veces aquella de la dosis del adulto. NO se vio evidencia de teratogenicidad debida a esta droga. Se observó evidencia de embriofetalidad temprana en conejas a niveles de exposición similares a aquellas utilizadas en humanos. Los estudios en ratas preñadas y conejos mostraron que lamivudina es transferida al feto a través de la placenta.

Zidovudina: los estudios de teratogenicidad oral en ratas y conejos en dosis de hasta 500mg/kg/día no revelaron evidencia de teratogenicidad con AZT. El tratamiento con esta droga resultó en toxicidad embriofetal como se evidenció por aumento de las resorciones fetales en ratas a las que se les administró 150 o 450mg/kg/día y conejos a los que se les administró 500mg/kg/día. Las dosis usadas en estos estudios teratogénicos, resultaron ser concentraciones plasmáticas máximas de zidovudina (después de la mitad de la dosis diaria) en ratas 66 a 226 veces, y en conejos 12 a 87 veces, concentraciones plasmáticas humanas máximas en el estado estacionario medio (luego de 1/6 de la dosis diaria) alcanzadas con la dosis diaria recomendada (100mg c/4 hs). En un experimento in vitro con oocitos de ratón fertilizados, la exposición a zidovudina resultó en una reducción dosis dependiente en la formación de blastocistos. En un estudio de teratología adicional una dosis de 3000mg/kg/día (muy cercana a la dosis letal oral media en ratas de 3,683mg/kg) causó toxicidad maternal marcada y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales. Esta dosis resultó en concentraciones de plasma máxima de azt 350 veces las

concentraciones máximas plasmáticas humanas. (El ABC estimada en ratas a este nivel de dosis fue 300 veces el ABC diaria en humanos a los que se administró 600mg/día).

No se observó evidencia de teratogenicidad en este experimento a dosis de 600mg/kg/día o menores.

Nevirapina:

En estudios de toxicología reproductiva se vió evidencia de deterioro de la fertilidad en ratas hembra a dosis que dan una exposición sistémica equivalente a la que da la dosis clínica recomendada de nevirapina, basándose en el ABC.

Poblaciones especiales:

Disfunción hepática-renal: dado que 3TC y AZT requieren ajustes de dosis en presencia de insuficiencia renal, esta combinación no es recomendada en pacientes con un clearance de creatinina menor a 50ml/min. No hubo cambios significativos en la farmacocinética de nevirapina en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, en pacientes que requieren diálisis se encontró evidencia de acumulación de metabolitos hidroxilados de nevirapina en plasma. Se desconoce la importancia clínica de esta acumulación. NO se requiere ajuste de dosis de nevirapina en pacientes con $Cl Cr \geq 20ml/min$.

Se recomienda una dosis adicional de 200mg de nevirapina después de cada diálisis. Puede requerirse una disminución de la dosis diaria de AZT en pacientes con disfunción hepática moderada a leve o con cirrosis. Por ser esta una combinación de dosis fijas que no pueden ser ajustadas, no se recomienda su administración en pacientes con disfunción hepática. En pacientes con disfunción hepática moderada o severa (child-Pugh clase B o C respectivamente) puede observarse acumulación de nevirapina en la circulación sistémica, por esto no se recomienda su administración.

Sexo:

Estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos de ambos sexos, demostraron que no hay diferencias significativas en las áreas bajo la curva entre los diferentes sexos.

Raza:

No hay diferencias significativas en la FC estudiada para diferentes razas para lamivudina. La farmacocinética de Zidovudina no fue estudiada en diferentes razas. No hay diferencias significativas en la FC estudiada para diferentes razas para nevirapina.

Edad: esta combinación no debe utilizarse en pacientes pediátricos. No ha sido estudiada la farmacocinética de estas drogas en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes geriátricos: en general, la selección de la dosis para un paciente geriátrico debería realizarse con cautela, reflejando la mayor frecuencia de disminución en la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia medicamentosa.

Mujeres en período de lactancia:

Los centros para el control de la enfermedad y prevención recomiendan que las madres infectadas por VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión post natal de esta infección.

Nevirapina se excreta por leche materna. Debido tanto al potencial para la transmisión de VIH y el potencial para reacciones adversas severas en niños lactantes se debería instruir a las madres para no amamantar si están recibiendo terapia con nevirapina.

Reacciones adversas:

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA
LAMIVUDINA 150mg , NEVIRAPINA 200mg, ZIDOVUDINA 300mg
Comprimidos Recubiertos
Proyecto de prospecto

Laboratorio
ELEA

Deberán ser considerados los efectos adversos de cada uno de los componentes de la presente formulación.

Con 3TC AZT se han reportado: *Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis*: Se observaron casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con registro de casos fatales con el uso de análogos nucleosídicos solos o en combinación incluidos lamivudina, zidovudina y otros antirretrovirales.

La mayoría de los casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición a análogos nucleosídicos prolongadamente, pueden ser factores de riesgo. Se deberá tener especial precaución cuando se administra a pacientes con factores de riesgo conocidos. Se deberá suspender el tratamiento en pacientes que desarrollen hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas).

Supresión de médula ósea: Dado que uno de los componentes de esta fórmula es el AZT, ésta deberá utilizarse con precaución en pacientes con compromiso de médula ósea demostrado por recuento de granulocitos < 1000 células /mm³ o < Hb 9.5g/dl. Se recomienda realizar recuento de glóbulos sanguíneos en forma periódica para individuos infectados por HIV y pacientes con enfermedad temprana o asintomática.

Miopatías: se asoció al uso prolongado de AZT miopatía y miositis con cambios patológicos similares a los producidos a la enfermedad de HIV, por lo que que podría ocurrir también con esta terapia combinada.

Exacerbación de hepatitis post tratamiento: se observó en estudios clínicos que hubo exacerbación de hepatitis B luego de discontinuar el tratamiento con Lamivudina en pacientes no infectados por VIH y que fueron tratados con lamivudina por VHB crónico. Esta exacerbación fue inicialmente detectada por elevación de ALT además de un resurgimiento de ADN viral de Hepatitis B (ADN de VHB). Se desconoce la relación causal con la discontinuación en el tratamiento con lamivudina. Los pacientes deben monitorearse muy de cerca luego de haber concluido el tratamiento. No hay evidencia suficiente para determinar si el reinicio del tratamiento con lamivudina alterará el curso de la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento.

Las reacciones adversas más serias asociadas con nevirapina son: hepatitis/falla hepática. (Se recomienda monitoreo frecuente de los pacientes.), Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad. La hepatitis/falla hepática puede ser asociada con signos de hipersensibilidad como rash severo o rash acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, espasmos musculares, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatías o disfunción renal.

Las primeras 18 semanas de terapia con nevirapina son un período crítico durante el cual se requiere monitoreo clínico intensivo y de laboratorio de los pacientes para detectar potenciales eventos hepáticos y reacciones cutáneas que amenacen la vida. La frecuencia óptima de monitoreo durante este período no ha sido establecida, pero se recomienda monitoreo clínico y de laboratorio más frecuente que una vez al mes, y en particular debería incluir tests de monitoreo de función hepática, teniendo un parámetro basal (previa a escalada de dosis) y luego de un período inicial de 18 semanas y, mientras se realiza el tratamiento con nevirapina, junto con el monitoreo clínico frecuente. Además, se ha demostrado que en los primeros 14 días de tratamiento con 200mg de nevirapina diarios se reduce la frecuencia de rash.

Eventos hepáticos: Se ha reportado hepatotoxicidad severa, amenazante de la vida y en algunos casos fatal, incluyendo hepatitis colestásica y fulminante, necrosis hepática y falla en la función

hepática en pacientes tratados con nevirapina. En estudios clínicos controlados, se produjeron eventos hepáticos sintomáticos de poca severidad en un 4% (rango 0 a 11%) de pacientes que recibieron nevirapina y 1,2% de los pacientes en grupos control.

En las primeras 6 semanas de terapia fue mayor el riesgo de eventos hepáticos de poca severidad. El riesgo continuó siendo mayor en los grupos de nevirapina comparados con los controles a los largo de 18 semanas de tratamiento. Sin embargo, podrían ocurrir eventos hepáticos en cualquier momento durante el tratamiento. En algunos casos, los pacientes cursaron sin signos prodrómicos o inespecíficos, o síntomas de fatiga, malestar, anorexia, náuseas, ictericia, dolor de hígado al tacto o hepatomegalia, con o sin niveles iniciales anormales de transaminasas en suero. Se observó rash en aproximadamente la mitad de los pacientes con eventos adversos sintomáticos hepáticos. Algunos de estos eventos hepáticos cursan con fiebre y síntomas similares a la gripe. Algunos eventos, especialmente aquellos con rash y otros síntomas han progresado a falla hepática con elevación de transaminasas, con o sin hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática, tiempo parcial de tromboplastina prolongado o eosinofilia. Pacientes con signos o síntomas de hepatitis deberían discontinuar el tratamiento que contenga nevirapina y acudir de inmediato a evaluación médica, la cual debería incluir tests de funcionalidad hepática. Los análisis de funcionalidad hepática deberían realizarse inmediatamente ante un paciente con síntomas o signos de hepatitis o reacción de hipersensibilidad. Los mismos deberían obtenerse también en forma inmediata para todos los pacientes que desarrollen rash en las primeras 18 semanas de tratamiento. Médicos y pacientes deberían estar atentos ante la aparición de signos y síntomas de hepatitis como fatiga, malestar, anorexia, náuseas, ictericia, billirrubinemia, deposiciones claras, dolor hepático o hepatomegalia. El diagnóstico de hepatotoxicidad debería considerarse en este caso aún si los test de funcionalidad hepática son inicialmente normales o son posibles diagnósticos alternativos.

Si ocurre hepatitis clínica o elevaciones de las transaminasas combinadas con rash u otros síntomas sistémicos debería discontinuarse todo tratamiento con nevirapina en forma permanente. No volver a administrar esta droga luego de la recuperación. En algunos casos, el daño hepático progresa a pesar de la discontinuación del tratamiento. Los pacientes con mayor riesgo de eventos hepáticos, incluyendo potenciales eventos fatales, son las mujeres con altos valores de CD4. En general, durante las primeras 6 semanas de tratamiento las mujeres tienen 3 veces más riesgo que los hombres de sufrir eventos hepáticos sintomáticos a menudo asociados a rash (5,8% vs 2,2%) y pacientes con valores mayores de CD4 al inicio de la terapia con nevirapina tienen mayor riesgo de sufrir eventos hepáticos sintomáticos con nevirapina. Sin embargo deberá monitorearse función hepática a todos los pacientes, sin importar género, valores de CD4, historia de tratamiento antiretroviral, ya que se han reportado eventos adversos sintomáticos hepáticos a diferentes valores de CD4.

La coinfección con hepatitis B o C y o incremento en los test de funcionalidad hepática al inicio de la terapia con nevirapina están asociados a un riesgo mayor o posteriores eventos sintomáticos (6 semanas o más luego de iniciar la terapia con nevirapina), e incrementos asintomáticos en ALT o AST.

Además se han reportado hepatotoxicidad severa (incluyendo falla hepática que requirió trasplante como única instancia) en individuos no infectados con VIH que reciben dosis múltiple de nevirapina en el estadio de profilaxis post exposición y uso no aprobado.

Debido al incremento en los niveles de nevirapina y a la acumulación de nevirapina observada en pacientes con enfermedad hepática seria, nevirapina no debería ser administrada a pacientes con deterioro hepático severo.

Reacciones cutáneas:

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA
LAMIVUDINA 150mg , NEVIRAPINA 200mg, ZIDOVUDINA 300mg
Comprimidos Recubiertos
Proyecto de prospecto

Laboratorio
ELEA

Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido casos de síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción orgánica, incluso falla hepática.

Pacientes que desarrollen síntomas o signos de reacciones cutáneas severas o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial y/o hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía, y disfunción renal) deberían discontinuar todo tratamiento con nevirapina o asociación fija de fármacos que la contenga y buscar evaluación médica inmediata. No volver a administrar nevirapina luego de reacciones cutáneas severas que presenten rash, rash cutáneo combinado con incremento de transaminasas u otros síntomas o reacción de hipersensibilidad.

Si los pacientes cursan con rash que se sospecha esté asociado a nevirapina, deberían realizarse tests de función hepática. Pacientes con elevaciones de ALT o AST asociadas a rash deberían discontinuar en forma permanente el tratamiento que contenga nevirapina.

Las mujeres tendrían mayor riesgo que los hombres de sufrir rash por este fármaco. En adultos la toxicidad clínica más común de nevirapina es el rash que puede ser severo o amenazar la vida. El rash ocurre más frecuentemente dentro de las primeras 6 semanas de terapia. Los rash son usualmente leves a moderados, con erupciones cutáneas maculopapulares eritematosas, con o sin prurito, localizado en tronco, cara y extremidades. La coinfección con hepatitis B, C o función hepática alterada al inicio de la terapia con nevirapina estarían asociados a mayor riesgo de eventos sintomáticos tardíos (luego de 6 semanas del inicio de esta terapia) y también de incrementos asintomáticos de ALT o AST.

Sobredosificación:

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

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247**
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777**
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-3330160**

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

Lamivudina: fue reportado un caso de un adulto que ingirió 6 gramos de lamivudina, no hubo signos clínicos ni se observaron síntomas, y los controles hematológicos permanecieron normales. Debido a que una cantidad insignificante fue removida por hemodiálisis (4hs), la diálisis peritoneal continua ambulatoria y la diálisis peritoneal automática, se desconoce si la hemodiálisis continua brinda beneficio clínico a los eventos de sobredosis de lamivudina.

Zidovudina: se reportaron casos de sobredosis aguda de AZT en pacientes pediátricos y adultos, que incluyeron exposiciones de hasta 50 gramos. Los únicos hallazgos consistentes fueron náuseas y vómitos. Otros eventos reportados fueron cefalea, mareo, letargo, confusión y un caso de gran mal epiléptico. Los cambios hematológicos fueron transitorios. Todos los pacientes se recuperaron. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto insignificante sobre la eliminación de zidovudina, mientras que la eliminación de su metabolito principal se incrementa.

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA
LAMIVUDINA 150mg , NEVIRAPINA 200mg, ZIDOVUDINA 300mg
Comprimidos Recubiertos
Proyecto de prospecto

Laboratorio
ELEA

Nevirapina: se reportaron casos de sobredosificación con nevirapina a dosis de 800 a 1800mg por día hasta 15 días. Los pacientes experimentaron eventos que incluyeron edema, eritema nodoso, fatiga, fiebre, cefalea, insomnio, náuseas, infiltrados pulmonares, rash, vértigo, vómitos y pérdida de peso. Todos los eventos desaparecieron al discontinuar nevirapina.

PRESENTACION:

Envases coneniendo 30 comprimidos recubiertos.

Envases coneniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar en su envase original, a temperatura y humedad ambiente, entre 15 y 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.
Director Técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.
Elaborado en Sanabria 2353. CABA.



DURÁN Jimena Mariel
Co Directora Técnica
Laboratorio ELEA SACIFyA
30-50057148-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA
LAMIVUDINA 150mg, NEVIRAPINA 200mg, ZIDOVUDINA 300mg
Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Rotulo envase primario

Laboratorio
ELEA

LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA
LAMIVUDINA 150 mg, NEVIRAPINA 200 mg, ZIDOVUDINA 300 mg,

Comprimidos recubiertos

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

LOTE

VTO



DURÁN Jimena Mariel
Co Directora Técnica
Laboratorio ELEA SACIFyA
30-50057148-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA
LAMIVUDINA 150 mg, NEVIRAPINA 200 mg, ZIDOVUDINA 300 mg,
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Lamivudina 150mg, Zidovudina 300mg, Nevirapina 200mg Excipientes: Polivinilpirrolidona, Glicolato de almidón sódico, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White 85F28751 (*).

(*)Composición de Opadry II White 85F28751: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; dióxido de titanio; polietilenglicol; talco

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura y humedad ambiente, entre 15 y 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353, CABA

Elaborado en Sanabria 2353, CABA

Director técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LABORATORIO ELEA SACIFYA
CUIT 30500571485
Presidencia



DURÁN Jimena Mariel
CUIL 27295426573



23 de enero de 2018

DISPOSICIÓN N° 397

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58612

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000260-15-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

NEVIRAPINA 200 mg - ZIDOVUDINA 300 mg - LAMIVUDINA 150 mg - COMPRIMIDO
RECUBIERTO

650555



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1095AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 18 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 397

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58612

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA SACIFYA

N° de Legajo de la empresa: 6137

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LAMIVUDINA NEVIRAPINA ZIDOVUDINA ELEA

Nombre Genérico (IFA/s): NEVIRAPINA - ZIDOVUDINA - LAMIVUDINA

Concentración: 200 mg - 300 mg - 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1037AAE), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

NEVIRAPINA 200 mg - ZIDOVUDINA 300 mg - LAMIVUDINA 150 mg

Excipiente (s)

POLIVINILPIRROLIDONA 25 mg NÚCLEO 1
GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 29 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 180 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 15 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 95 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 6 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 12 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,5 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6 mg CUBIERTA 1
TALCO 4,5 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 10 UNIDADES

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30 UNIDADES

60 UNIDADES

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA Y HUMEDAD AMBIENTE, ENTRE 15 Y 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR05

Acción terapéutica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: tratamiento de la infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) una vez que los pacientes hayan estabilizado el régimen de mantenimiento de nevirapina 200mg por día y hayan demostrado adecuada tolerabilidad a esta.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA SACIFYA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

LABORATORIO ELEA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------	---------	---------------	----------------------------	---------------------

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000260-15-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113