



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2564

BUENOS AIRES, 04 MAY 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001362-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para el producto STAMAR 30 - STAMAR 40 / STAVUDINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 30 mg; 40 mg, autorizado por el Certificado N° 45.899.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 214 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICION N° 2564

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 150 a 169, 172 a 191 y 194 a 213, desglosando de fojas 150 a 169; y de rótulos de fojas 148 a 149, 170 a 171 y 192 a 193, desglosando de fojas 148 a 149, para la Especialidad Medicinal denominada STAMAR 30 – STAMAR 40 / STAVUDINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 30 mg; 40 mg, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.899 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

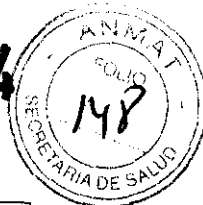
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-001362-12-3

DISPOSICIÓN N° 2564

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Absolutamente Confiable

PROYECTO DE ROTULO

**STAMAR 30
STAVUDINA 30 mg
Cápsulas**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Stavudina	30 mg
Celulosa microcristalina	37 mg
Almidón glicolato de sodio	98,7 mg
Lactosa	150,6 mg
Estearato de magnesio	3,7 mg

La cápsula de gelatina protectora se compone de: gelatina, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titanio y óxidos de hierro.

CONTENIDO

*10 cápsulas

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Protegido de la luz en su estuche original.

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.899

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico
Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Pcia. Buenos Aires

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: abril 2012

*Nota: mismo texto para envases conteniendo 20, 30, 40, 60, 100, 250, 500, 750 y 1000 cápsulas siendo los últimos cinco para uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

2564



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE ROTULO

STAMAR 40
STAVUDINA 40 mg
Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Stavudina	40 mg
Celulosa microcristalina PH 101	40 mg
Almidón glicolato de sodio	100 mg
Lactosa monohidrato	151 mg
Estearato de magnesio	4 mg

La cápsula de gelatina protectora se compone de: gelatina, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titanio y óxidos de hierro.

CONTENIDO

*10 cápsulas

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Protegido de la luz en su estuche original.

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N° 45.899

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico
 Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Pcia. Buenos Aires

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: abril 2012

*Nota: mismo texto para envases conteniendo 20, 30, 40, 60, 100, 250, 500, 750 y 1000 cápsulas siendo los últimos cinco para uso hospitalario exclusivo

LABORATORIO LKM S.A.
 Dra. Patricia Rutowicz
 Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
 Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica

sg

2564



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE PROSPECTO

**STAMAR 30
STAMAR 40
STAVUDINA 30 y 40 mg
Cápsulas**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

STAMAR 30

Cada cápsula contiene:

Stavudina	30 mg
Celulosa microcristalina	37 mg
Almidón glicolato de sodio	98,7 mg
Lactosa	150,6 mg
Estearato de magnesio	3,7 mg

STAMAR 40

Cada cápsula contiene:

Stavudina	40 mg
Celulosa microcristalina PH 101	40 mg
Almidón glicolato de sodio	100 mg
Lactosa monohidrato	151 mg
Estearato de magnesio	4 mg

La cápsula de gelatina protectora se compone de: gelatina, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titanio y óxidos de hierro.

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LACTICA Y HEPATOMEGALIA CON ESTEATOSIS, PANCREATITIS

Han sido reportados casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos solos o en combinación, incluyendo Stavudina y otros antirretrovirales. Se reportaron casos fatales de acidosis láctica en mujeres embarazadas que recibieron la combinación de Stavudina y Didanosina con otros agentes antirretrovirales. Esta combinación deberá usarse con precaución durante el embarazo y sólo si el beneficio supera los riesgos potenciales para el feto. Se reportaron casos fatales y no fatales de pancreatitis cuando la terapia con Stavudina fue parte de un régimen que incluía Didanosina, tanto en pacientes con o sin tratamiento previo, de manera independiente al grado de inmunosupresión.

CODIGO ATC

J05AF04

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

sg

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral

INDICACIONES

STAMAR está indicado, en combinación con otros agentes antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el virus HIV-1.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

La Stavudina, es un análogo nucleósido sintético de la timidina que inhibe la replicación del HIV en las células humanas *in vitro*.

La Stavudina es fosforilada por las kinasas celulares al trifosfato de Stavudina que ejerce una actividad antiviral.

El trifosfato de Stavudina inhibe la replicación del HIV por intermedio de dos mecanismos conocidos:

- (1) Inhibe la retrotranscriptasa del HIV compitiendo con el sustrato natural del trifosfato de la deoxitimidina ($K_i = 0.0083$ a $0.032 \mu\text{M}$); y
- (2) Inhibe la síntesis del ADN viral provocando la terminación de la cadena ya que la Stavudina carece del grupo 3'-hidroxilo el cual resulta necesario para la elongación del ADN viral.

Aparte del efecto inhibitorio ejercido sobre la retrotranscriptasa del HIV, el (trifosfato de Stavudina inhibe la polimerasa celular β y γ del ADN y reduce marcadamente la síntesis del ADN mitocondrial.

Farmacodinamia

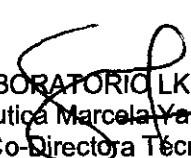
Actividad antiviral en cultivos celulares

La actividad antiviral de la Stavudina fue probada en células mononucleares de sangre periférica, en células monocíticas y en líneas celulares linfoblastoides. La EC_{50} (concentración de fármaco necesaria para inhibir la replicación del VIH-1 en un 50%) estaba en un rango de 0.009 a $4 \mu\text{M}$ contra aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1. En los cultivos celulares, la Stavudina mostró actividad sinérgica o antagonista en combinación con Zidovudina. En combinación con Abacavir, Didanosina, Tenofovir o Zalcitabina, la Stavudina exhibió actividad anti-VIH-1 sinérgica. La Ribavirina, a concentraciones ensayadas de 9 a $45 \mu\text{M}$, redujo de $2,5$ a 5 veces la actividad anti-HIV-1 de la Stavudina. Aún no ha sido establecida la relación entre la susceptibilidad de los cultivos celulares del VIH-1 a la Stavudina y la inhibición de la replicación del VIH-1 en humanos.

Resistencia

Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a la Stavudina fueron seleccionados en cultivos celulares (específicos de la cepa) y también fueron obtenidos de pacientes tratados con Stavudina. El análisis fenotípico de los aislados del VIH-1 de 61 pacientes que recibieron monoterapia prolongada de 6 a 29 meses con Stavudina mostró que los aislados post-terapia de cuatro pacientes exhibían valores de EC_{50} más de 4 veces más altos (7 a 16 veces) que la susceptibilidad pretratamiento promedio de los aislados basales. Los aislados del VIH-1 de un paciente contenían las mutaciones asociadas con la


LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada


LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica



Absolutamente Confiable



resistencia a la Zidovudina T215Y y K219E, y los aislados de otros pacientes contenían la mutación asociada con la resistencia a multinucleósidos del complejo Q151M.

En los aislados del VIH-1 de los otros dos pacientes no fueron detectadas las mutaciones en el gen RT.

Las bases genéticas para los cambios en la sensibilidad a la Stavudina no han sido identificadas.

Resistencia cruzada

Se observó la presencia de resistencia cruzada entre los inhibidores de la transcriptasa inversa del HIV-1. Se ha demostrado mediante estudios que el tratamiento prolongado con Stavudina puede seleccionar y/o mantener las mutaciones de los análogos de la timidina (TAM; M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), asociadas con la resistencia a la Zidovudina. Los aislados de cepas de VIH-1 que presentaron una o más mutaciones asociadas a los análogos de la timidina mostraron una menor susceptibilidad a la Stavudina en los cultivos celulares. Estas mutaciones de los análogos de la timidina se observan con una frecuencia similar con Stavudina y Zidovudina en el tratamiento virológico. La importancia clínica de estos hallazgos sugiere que debería evitarse el empleo de Stavudina en caso de que existieran mutaciones de análogos de la timidina.

Farmacocinética

La farmacocinética de la Stavudina fue evaluada tanto en pacientes adultos como pediátricos infectados con VIH-1.

**Absorción y biodisponibilidad:*

Luego de haber sido suministrada por vía oral a pacientes infectados con HIV, Stavudina fue rápidamente absorbida alcanzándose la concentración plasmática máxima dentro de la hora siguiente a la administración.

Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) y el área bajo la curva se incrementaron en proporción a la dosis administrada, tanto después de dosis únicas como de dosis múltiples, las cuales oscilaron entre 0,03 a 4 mg/kg.

No se registró ninguna acumulación significativa de Stavudina con las reiteradas administraciones de las dosis cada 6, 8 o 12 horas.

Parámetros farmacocinéticos en estado estable de Stavudina en pacientes adultos infectados por el VIH-1.

Parámetro	Stavudina 40 mg (n=8)
AUC (ng.h/ml) ^a	2568 + 454
Cmax (ng/ml)	536 + 146
Cmin (ng/ml)	8 + 9

^a De 0 a 24 horas.

AUC= Area bajo la curva durante 24 horas

Cmax= Concentración plasmática máxima

Cmin= Concentración plasmática mínima o valle

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

***Distribución**

La unión de Stavudina a las proteínas séricas fue insignificante en el rango de concentración de 0.01 a 11.4 µg/ml. Cabe destacar que la Stavudina se distribuye de la misma manera entre eritrocitos y plasma.

***Metabolismo**

El metabolismo juega un rol limitado en la eliminación de la Stavudina. Tras una dosis oral de ¹⁴C-Stavudina 80 mg, la forma inalterada fue el principal componente relacionado con el fármaco circulando en el plasma, mientras que sus metabolitos constituyeron componentes menores de la radioactividad circulante. Dentro de los metabolitos podemos encontrar la Stavudina oxidada y una N-acetilcisteína conjugada con ribosa después de la segmentación glicosídica, lo que sugiere que la timina también es un metabolito de la Stavudina.

***Eliminación**

Tras la administración de una dosis de 80 mg de ¹⁴C-Stavudina a sujetos sanos, el 95% y el 3% aproximadamente de la radioactividad total se recuperó en orina y heces, respectivamente. La radioactividad debida a la droga madre (inalterada) recuperada en orina y heces fue del 73.7% y 62.0%, respectivamente.

Tras la administración de dosis orales únicas, la vida media de eliminación terminal es aproximadamente de 2,3 horas.

El clearance renal medio del compuesto inalterado es aproximadamente 272 ml/min, considerando el 67% del clearance oral aparente.

En pacientes infectados con el virus del VIH-1, la eliminación renal de Stavudina inalterada representa cerca del 40% de la depuración global, independientemente de la vía de administración. El clearance renal promedio fue alrededor de 2 veces el clearance promedio de creatinina, lo que indica una secreción tubular activa además de la filtración glomerular.

Parámetros farmacocinéticos de la Stavudina en pacientes adultos infectados con el VIH-1: Biodisponibilidad, Distribución y Depuración

Parámetro	Promedio + SD	Nº
Biodisponibilidad oral (%)	86,4 + 18,2	25
Volumen de distribución (L) ^a	46 + 21	44
Depuración corporal total (ml/min) ^a	594 + 164	44
Depuración oral aparente (ml/min) ^b	560 + 182 ^c	113
Depuración renal (ml/min) ^a	237 + 98	39
Vida media de eliminación, dosis IV (h) ^b	1,15 + 0,35	44
Vida media de eliminación, dosis oral (h) ^b	1,6 + 0,23	8
Recuperación urinaria de la Stavudina (% de la dosis) ^{a,d}	42 + 14	39

^aLuego de 1 hora de infusión.

^bLuego de una dosis oral única

^cAsumiendo un peso corporal de 70 kg

^dA lo largo de 12-24 horas.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

Farmacocinética en poblaciones especiales

Parámetros farmacocinéticos (Promedio \pm SD) de la Stavudina en pacientes pediátricos expuestos al VIH-1 o infectados con el VIH-1

Parámetro	Edades: 5 semanas a 15 años	Nº	Edades: 14 a 28 días	Nº	Día de nacimiento	Nº
Biodisponibilidad oral (%)	76,9 \pm 31,7	20	ND		ND	
Volumen de distribución (L/kg) ^a	0,73 \pm 0,32	21	ND		ND	
Proporción CSF: concentraciones plasmáticas (%) ^b	59 \pm 35	8	ND		ND	
Depuración corporal total (ml/min/kg) ^a	9,75 \pm 3,76	21	ND		ND	
Depuración oral aparente (ml/min/kg) ^c	13,75 \pm 4,29	20	11,52 \pm 5,93	30	5,08 \pm 2,80	17
Vida media de eliminación, dosis IV (h) ^a	1,11 \pm 0,28	21	ND		ND	
Vida media de eliminación, dosis oral (h) ^c	0,96 \pm 0,26	20	1,59 \pm 0,29	30	5,27 \pm 2,01	17
Recuperación urinaria de la Stavudina (% de la dosis) ^{c,d}	34 \pm 16	19	ND		ND	

^a Después de 1 hora de infusión IV

^b A un tiempo promedio de 2,5 horas (rango 2-3 horas) después de dosis orales múltiples.

^c Luego de una dosis oral única.

^d A lo largo de 8 horas.

ND = No determinado

Insuficiencia renal

En dos estudios realizados en adultos se observó una disminución en la depuración oral aparente y un aumento en la vida media de eliminación terminal a medida que disminuía el clearance de creatinina. Los valores de C_{max} y T_{max} no se vieron afectados de manera significativa por la alteración de la función renal.

El valor medio de eliminación por hemodiálisis de Stavudina fue de 120 \pm 18 ml/min (n=12); el porcentaje medio de la dosis recuperada de Stavudina en el dializado, entre 2 y 6 horas post-dosis, fue de 31 \pm 5%. En base a lo observado, se recomienda modificar la dosificación de Stavudina en pacientes con un clearance de creatinina reducido y en aquellos que estén recibiendo hemodiálisis de mantenimiento.

LABORATORIO LKM S.A.
 Dra. Patricia Rutowicz
 Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
 Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Stavudina no se vio alterada en cinco pacientes no afectados por el HIV con insuficiencia hepática secundaria a la cirrosis (Clasificación B o C en la escala de Child- Pugh), luego de haberse administrado una dosis única de 40 mg.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de Stavudina no ha sido específicamente investigada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Sexo

Un análisis de los datos farmacocinéticos de una población, recolectados durante un estudio clínico controlado en pacientes infectados con VIH-1, no mostró diferencias clínicamente significativas entre hombres y mujeres.

Raza

Un análisis de los datos farmacocinéticos recolectados durante un estudio clínico controlado en pacientes infectados con VIH-1 no mostró diferencias clínicamente significativas entre las razas (caucásicos, afroamericanos, hispanicos, asiáticos y otras).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Adultos

El intervalo que debe transcurrir entre la administración de una dosis y la siguiente debe ser de 12 horas.

Las cápsulas de STAMAR pueden tomarse independientemente del horario de las comidas.

La dosis inicial recomendada, en base al peso corporal del paciente, es la siguiente:

*40 mg, dos veces al día para pacientes con un peso corporal \geq 60 kg

*30 mg dos veces al día para pacientes con un peso corporal < 60 kg

Los niños con peso corporal de al menos 30 kg: dosis de adultos.

Ajuste de la dosis

Insuficiencia renal

STAMAR puede ser administrado a pacientes adultos con insuficiencia renal si se realizan ajustes en el intervalo de dosificación, según se indica a continuación.

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis de Stavudina para pacientes con peso corporal \geq 60 kg	Dosis de Stavudina para pacientes con peso corporal < 60 kg
Mayor de 50	40 mg cada 12 horas	30 mg cada 12 horas
26-50	20 mg cada 12 horas	15 mg cada 12 horas
10-25	20 mg cada 24 horas	15 mg cada 24 horas
Hemodiálisis	20 mg cada 24 horas*	15 mg cada 24 horas*

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

Absolutamente Confiable

*En los pacientes sujetos a hemodiálisis, la dosis debe administrarse después de concluir la sesión programada de hemodiálisis. En los días sin diálisis, deberá administrarse a la misma hora del día como si fueran los días de la diálisis.

Pacientes pediátricos

Debido a que la excreción urinaria es también una ruta principal de eliminación de Stavudina en los pacientes pediátricos, la eliminación de Stavudina puede verse alterada en niños con insuficiencia renal. No hay suficientes datos como para recomendar un ajuste específico de la dosis de STAMAR en este grupo de pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a Stavudina o a cualquiera de los componentes contenidos en la fórmula correspondiente.

ADVERTENCIAS

Acidosis láctica/Hepatomegalia severa con esteatosis

Casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados con el uso de nucleósidos análogos solos o en combinación, tanto para la Stavudina como otros antirretrovirales.

No se han evaluado las tasas relativas de acidosis láctica en estudios prospectivos bien controlados. Sin embargo, los estudios de cohortes longitudinales y los estudios prospectivos sugieren que este evento infrecuente puede estar asociado, más a menudo, con combinaciones antirretrovirales que contienen Stavudina.

Como factores de riesgo podemos encontrar al género femenino, la obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos.

Se reportaron casos de acidosis láctica fatales en mujeres embarazadas que recibieron la combinación de Stavudina y Didanosina con otros agentes antirretrovirales. Por lo tanto, la combinación de Stavudina y Didanosina deberá ser empleada con precaución y solamente se recomienda cuando el beneficio potencial supera claramente el riesgo potencial.

Deberá tenerse especial precaución cuando se administre STAMAR a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática. Sin embargo, se reportaron casos de acidosis láctica en pacientes que no presentaban factores de riesgo conocidos.

Síntomas tales como la fatiga generalizada, náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso inesperada, taquipnea y disnea o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora) pueden ser indicativos del desarrollo de una hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica.

En caso de que el paciente presente hallazgos clínicos o de laboratorio que sugerentes de una hiperlactatemia sintomática, ácidos láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aun en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas), el tratamiento con Stavudina deberá interrumpirse de manera inmediata.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

Asimismo, deberá considerarse la discontinuación permanente de la terapia con STAMAR en pacientes con diagnóstico confirmado de acidosis láctica.

Toxicidad hepática

No se ha podido establecer la seguridad y eficacia de Stavudina en pacientes con enfermedad hepática significativa de base infectados con VIH. Durante la terapia antirretroviral de combinación, los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática, incluyendo eventos adversos hepáticos severos y potencialmente fatales, y deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. En caso de que se observe un empeoramiento de la enfermedad hepática, deberá ser considerada la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Durante el seguimiento post-comercialización de pacientes infectados con el VIH tratados con Hidroxiurea y otros agentes antirretrovirales, se notificaron casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática.

Las alteraciones hepáticas fueron notificadas con una frecuencia mayor en los pacientes tratados con Stavudina, Hidroxiurea y Didanosina. Por lo tanto, dicha combinación deberá ser evitada.

Uso en regímenes basados en Interferón y Ribavirina

Estudios realizados in vitro demostraron que la Ribavirina puede provocar una reducción en la fosforilación de diversos nucleósidos análogos de pirimidina, tales como la Stavudina. Aunque no se haya evidenciado la interacción farmacocinética o farmacodinámica (por ejemplo pérdida de la supresión virológica de VIH/VCH), ha ocurrido descompensación hepática, a veces fatal, en pacientes coinfectados con VIH/VCH que reciben terapia antirretroviral de combinación para HIV e Interferón y Ribavirina.

Los pacientes que reciban Interferón con o sin Ribavirina y Stavudina deberán ser monitoreados muy de cerca por los efectos tóxicos asociados con el tratamiento, especialmente la descompensación hepática. La discontinuación de la Stavudina deberá ser considerada como medicamento apropiada.

Si se observa un empeoramiento de la toxicidad clínica incluyendo la descompensación hepática (por ejemplo Child-Pugh > 6), deberá considerarse la reducción de la dosis o discontinuación del Interferón, la Ribavirina o ambos.

Síntomas neurológicos

Rara vez se ha reportado debilidad motora en pacientes que reciben terapia de combinación antirretroviral, incluyendo Stavudina. La mayoría de estos casos ocurrieron en las condiciones de acidosis láctica. La evolución de la debilidad motora puede imitar la presentación del síndrome de Guillain-Barré (incluyendo la insuficiencia respiratoria). Los síntomas puede continuar o empeorar una vez interrumpida la terapia.

La neuropatía sensorial periférica manifestada por un adormecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies, ha sido reportada en pacientes bajo tratamiento con Stavudina. La neuropatía periférica se observó con una frecuencia mayor en pacientes con enfermedad avanzada del VIH, historia de

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

2564
LKM



Absolutamente Confiable

neuropatía o pacientes que recibieron otros fármacos asociados con neuropatía incluyendo la Didanosina.

Deberá monitorearse a los pacientes para poder detectar el desarrollo de la neuropatía periférica. Dicha neuropatía asociada con la Stavudina puede resolverse si la terapia es discontinuada lo más pronto posible. En caso de que el paciente desarrolle síntomas de neuropatía periférica, deberá considerarse la suspensión permanente de STAMAR.

Los síntomas pueden empeorar temporalmente luego de la interrupción del tratamiento en algunos casos.

Pancreatitis

Se han reportado casos fatales y no fatales de pancreatitis cuando la terapia con Stavudina formó parte de un régimen combinado que incluyó Didanosina tanto en pacientes con tratamiento previo como no, independientemente del grado de inmunosupresión. La terapia combinada de Stavudina y Didanosina, o cualquier otro agente que sea tóxico para el páncreas, deberá suspenderse en pacientes con sospecha de pancreatitis, y sólo restituir el mismo con extrema precaución y un control estricto de los pacientes, evitando su uso en combinación con Didanosina.

Redistribución de la grasa corporal

Se observó redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorsocervical (giba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento del tamaño de las mamas, y "aparición cushingoide" en pacientes bajo tratamiento antirretroviral. En los estudios clínicos controlados, aleatorios, donde participaron pacientes sin tratamiento previo, se desarrolló lipodistrofia o lipoatrofia clínica en una mayor proporción de pacientes a los que se les administró Stavudina, en comparación con otros nucleósidos como el Tenofovir o el Abacavir.

Mediante la absorcimetría de rayos X de energía dual (DEXA) o densitometría ósea, se reveló pérdida de grasa general en algún miembro en pacientes tratados con Stavudina, en comparación con la no modificación o ganancia de grasa en algún miembro en los pacientes adultos bajo tratamiento con otros INTIs como Abacavir, Tenofovir o Zidovudina.

Tanto la incidencia como la gravedad de la lipoatrofia se acumulan a lo largo del tiempo con regímenes que contiene Stavudina. En ensayos clínicos, en los que se cambió la Stavudina por otros nucleósidos como Tenofovir o Abacavir, se produjo un aumento de la grasa en algún miembro, con mejoras moderadas o sin mejoras en la lipoatrofia clínica.

Deberán ser tenidos en cuenta los riesgos potenciales de la utilización de Stavudina incluyendo la lipoatrofia o lipodistrofia, siendo necesario para cada paciente una evaluación de la relación riesgo/beneficio y considerar el empleo de un tratamiento antirretroviral alternativo.

Los pacientes que reciban Stavudina deberán ser monitoreados e interrogados con frecuencia para poder detectar síntomas y signos físicos de lipoatrofia o lipodistrofia.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica



Absolutamente Confiable



Síndrome de reconstitución inmune

Se reportó síndrome de reconstitución inmune en pacientes bajo tratamiento con una terapia antirretroviral de combinación, incluyendo Stavudina. Durante la primera etapa del tratamiento antirretroviral de combinación, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales tales como la infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) o tuberculosis, las cuales pueden requerir una evaluación y tratamiento adicionales.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

La Stavudina no produce inhibición de las principales isoformas del citocromo P450 tales como CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, por lo que es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas significativas desde el punto de vista clínico con fármacos metabolizados por estas vías. Asimismo, como la Stavudina se une poco a proteínas plasmáticas, tampoco se espera que se vea afectada la farmacocinética de los fármacos unidos a las proteínas.

Zidovudina: Dado que la Zidovudina inhibe de manera competitiva la fosforilación intracelular de la Stavudina, deberá evitarse su uso combinado.

Doxorubicina: estudios realizados *in vitro* muestran que la Doxorubicina inhibe la fosforilación de la Stavudina a concentraciones relevantes, por lo que el uso combinado de Stavudina y Doxorubicina deberá realizarse con precaución.

Ribavirina: Los datos obtenidos de estudios *in vitro* indican que la Ribavirina reduce la fosforilación de la Lamivudina, la Stavudina y la Zidovudina. No se conoce la importancia clínica de esta interacción por lo que el uso combinado de Stavudina y Ribavirina debe realizarse con precaución. Cuando la Ribavirina y la Lamivudina, la Stavudina o la Zidovudina fueron coadministradas formando parte de un régimen multifármaco a pacientes coinfectados con VIH-1/VCH, no se observaron interacciones farmacocinéticas (por ejemplo cambio en las concentraciones plasmáticas o en las concentraciones intracelulares del metabolito activo trifosforilado) ni farmacodinámicas (por ejemplo pérdida de la supresión virológica de VIH/VCH).

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad.

En estudios de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas y ratones, la Stavudina no mostró ser carcinogénica a dosis que produjeron exposiciones (AUC) 39 y 168 mayores, respectivamente, que las exposiciones registradas en humanos con la dosis clínica recomendada. Se observaron tumores hepáticos benignos y malignos en ratones y ratas, así como también tumores malignos de la vejiga urinaria en ratas macho a niveles de exposición 250 (ratones) y 732 (ratas) veces la exposición en humanos con la dosis clínica recomendada.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

La Stavudina no resultó ser mutagénica en el test de Ames de mutación inversa con *E. coli* ni en los ensayos de mutación de genes de células mamíferas CHO/HGPRT con o sin activación metabólica.

La Stavudina produjo resultados positivos en los ensayos *in vitro* de clastogénesis en linfocitos humanos y en linfoblastos de ratón, así como en el test *in vivo* de micronúcleo de ratón.

En los ensayos *in vitro*, la Stavudina elevó la frecuencia de aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos en las concentraciones de 25 a 250 µg/ml, sin ninguna clase de actividad metabólica, y aumentó la frecuencia de los focos transformados de células fibroblastos de ratón (concentraciones de 25 a 2500 µg/ml, con o sin activación metabólica).

Durante el ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón, la Stavudina resultó ser clastogénica en las células de la médula ósea, luego de haberse administrado Stavudina por vía oral a los ratones, en dosis de 600 a 2000 mg/kg/día, durante el término de 3 días.

No se observó evidencia de deterioro de la fertilidad en ratas con exposiciones (basado en Cmax) hasta 216 veces las observadas después de una dosis clínica de 1 mg/kg/día.

Embarazo

Embarazo. Categoría C

Los estudios sobre reproducción llevados a cabo en ratas y conejos con exposiciones (basadas en la Cmax) hasta 399 y 183 veces mayores, respectivamente, a los valores observados con una dosificación clínica de 1 mg/kg/día, no revelaron ninguna evidencia de teratogenicidad.

La incidencia en los fetos de una variación esquelética común no osificada o con una osificación incompleta del esternón fue aumentada en ratas expuestas a 399 veces la exposición humana, mientras que no se observó ningún efecto a 216 veces la exposición humana.

Una ligera pérdida postimplante se informó a dosis 216 veces la exposición humana, no observándose ningún efecto a 135 veces la exposición humana. Se constató un aumento en la mortalidad neonatal temprana en ratas (transcurrido desde el nacimiento del mismo hasta los 4 días de edad) a dosis 399 veces la exposición en humanos, mientras que la supervivencia de los neonatos no se vio afectada cuando se administró una dosis 135 veces superior a la humana. Stavudina es transferida al feto a través de la placenta.

La concentración en el tejido fetal es de aproximadamente la mitad de la concentración registrada en el plasma materno. No se llevaron a cabo estudios bien controlados y adecuados en embarazadas.

Debido a que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta humana, Stavudina deberá ser utilizada durante el embarazo sólo si fuere realmente necesario.

Se reportaron casos fatales de acidosis láctica en embarazadas que fueron tratadas con una combinación de Stavudina y Didanosina con otros agentes antirretrovirales.

Aún no está claro si el embarazo produce un incremento en el riesgo de padecer síndrome de acidosis láctica/esteatosis hepática reportado en mujeres

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

no embarazadas que reciben nucleósidos análogos.

La combinación de Stavudina y Didanosina deberá ser utilizada con precaución durante el embarazo y solamente se recomienda si el beneficio potencial supera claramente los posibles riesgos.

Los profesionales de la salud que atiendan mujeres embarazadas con VIH bajo tratamiento con Stavudina, deberán permanecer alertas para un diagnóstico temprano del síndrome de acidosis láctica / esteatosis hepática.

Lactancia

Se recomienda que las madres afectadas por el virus HIV no amamenten a sus hijos recién nacidos a fin de poder reducir el riesgo de transmisión postnatal del virus.

Los estudios realizados con ratas lactantes mostraron que la Stavudina se excreta en la leche. Se desconoce si la Stavudina es excretada o no en la leche humana. Debido a que son muchas las drogas excretadas en la leche humana y debido al potencial de posibles reacciones a la Stavudina en las criaturas que se alimentan con leche materna, las madres deberán ser informadas acerca de la prohibición de amamantar si están bajo tratamiento.

Uso pediátrico

El uso de la Stavudina en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta la adolescencia es apoyado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de la Stavudina en adultos con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales en pacientes pediátricos.


Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio reportadas en pacientes pediátricos durante estudios clínicos generalmente fueron consistentes con el perfil de seguridad de la Stavudina en adultos.


Estos estudios abarcan al ACTG 240 donde participaron 105 pacientes pediátricos de 3 meses a 6 años de edad a los que se les administró Stavudina en dosis de 2 mg/kg/día, ya sea sola o en combinación con Didanosina durante un período promedio de 6.4 meses; un estudio clínico controlado donde participaron 185 recién nacidos que recibieron Stavudina en dosis de 2 mg/kg/día, sola o en combinación con Didanosina desde el nacimiento hasta las 6 semanas de vida; y un estudio clínico donde participaron ocho recién nacidos que recibieron Stavudina en dosis de 2 mg/kg/día en combinación con Didanosina y Nelfinavir, desde el nacimiento hasta las 4 semanas de vida.

Asimismo, se evaluó la farmacocinética de Stavudina en 25 pacientes pediátricos infectados por el virus VIH-1 de 5 semanas a 15 años de edad con un peso de 2 a 43 kg después de la administración IV u oral de dosis únicas y regímenes de dos veces al día, y en 30 recién nacidos expuestos o infectados con el VIH-1 en un rango de edad desde el nacimiento a 4 semanas después de la administración oral de regímenes de dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos realizados con Stavudina no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más como para poder determinar si éstos responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.


LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada


LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

Absolutamente Confiable

No se descarta la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada puedan presentar una mayor sensibilidad a los efectos de la Stavudina.

En un Programa de Acceso Expandido a la monoterapia para pacientes con infección avanzada de HIV-1, tanto la neuropatía periférica como los síntomas neuropáticos periféricos se observaron en el 38% de los pacientes ancianos que recibieron 40 mg de Stavudina dos veces al día y en el 16% de los pacientes ancianos que recibieron 20 mg dos veces al día. De aproximadamente los 12000 pacientes que se registraron en el Programa de Acceso Expandido, el 24% de los pacientes que recibieron Stavudina 40 mg dos veces al día y el 19% de los pacientes que recibieron Stavudina 20 mg dos veces al día, desarrollaron neuropatía periférica. Los pacientes de edad avanzada deberán ser controlados muy de cerca con el fin de poder detectar posibles signos y síntomas de neuropatía periférica.

Al ser excretada la Stavudina de manera sustancial por los niños, el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada.

Dado que los pacientes ancianos tiene una mayor probabilidad de tener una renal renal disminuida, es de utilidad realizar un monitoreo de la función renal en este grupo de pacientes. Se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro de la función renal.

Insuficiencia renal

Los datos obtenidos a partir de dos estudios realizados en adultos indicaron que la depuración oral aparente de la Stavudina disminuyó y la vida media de eliminación aumentó a medida que la depuración de creatinina disminuía.

En base a estas observaciones, se recomienda modificar las dosis de Stavudina en pacientes cuyo clearance de creatinina se encuentre disminuido así como en pacientes que se encuentren recibiendo hemodiálisis de mantenimiento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas siguientes se encuentran desarrolladas en la sección ADVERTENCIAS del prospecto:

- Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis.
- Toxicidad hepática
- Síntomas neurológicos y debilidad motora.
- Pancreatitis
- Lipoatrofia/lipodistrofia

Cuando Stavudina es empleada en terapia de combinación con otros agentes que presentan toxicidades similares, la incidencia de reacciones adversas puede ser mayor que cuando la Stavudina es utilizada en monoterapia.

Experiencia de los estudios clínicos realizados en pacientes adultos

Dado que los estudios clínicos son llevados a cabo bajo una amplia variedad de condiciones, los índices de reacciones adversas de una droga observados no pueden ser comparados de manera directa con los índices de reacciones

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

adversas observados en los estudios clínicos de otra droga pudiendo no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas seleccionadas que ocurrieron en pacientes adultos que recibieron Stavudina en monoterapia durante un estudio controlado (Estudio AI455-019).

Tabla. Reacciones adversas seleccionadas del Estudio AI455-019^a (monoterapia)

Reacción adversa	Porcentaje (%)	
	Stavudina ^b 40 mg dos veces al día (n=412)	Zidovudina 200 mg 3 veces al día (n=402)
Cefalea	54	49
Diarrea	50	44
Síntomas neurológicos Periféricos/Neuropatía	52	39
Erupción cutánea	40	35
Náuseas y vómitos	39	44

^a Las incidencias reportadas incluyeron cualquier grado de severidad, independientemente de la relación con la droga del estudio.

^b Duración media de la terapia con Stavudina = 79 semana; duración media de la terapia con Zidovudina = 53 semanas

En 3 pacientes de los 412 adultos que participaron en el estudio se observó pancreatitis.

La siguiente tabla proporciona las reacciones adversas seleccionadas que se reportaron en pacientes adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales y que recibieron Stavudina en dos estudios controlados con fármacos combinados.

Tabla. Reacciones adversas seleccionadas^a de los Estudios START 1 y START 2^b (terapia de combinación).

Reacción adversa	Porcentaje (%)			
	START 1		START 2	
	Stavudina + Lamivudina + Indinavir (n=100 ^c)	Zidovudina + Lamivudina + Indinavir (n=102)	Stavudina + Didanosina + Indinavir (n=102 ^c)	Zidovudina + Lamivudina + Indinavir (n=103)
Náuseas	43	63	53	67
Diarrea	34	16	45	39
Cefalea	25	26	46	37
Erupción cutánea	18	13	30	18
Vómitos	18	33	30	35
Síntomas neurológicos periféricos/ Neuropatía	8	7	21	10

Absolutamente Confiable

^a Las incidencias reportadas incluyeron cualquier grado de severidad y reacción, independientemente de la relación con la droga del estudio.

^b El START 2 comparó dos regímenes de triple combinación en 205 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. Los pacientes recibieron Stavudina (40 mg dos veces al día) + Didanosina + Indinavir o Zidovudina + Lamivudina + Indinavir.

^c Duración media de la terapia con Stavudina = 48 semanas.

La siguiente tabla proporciona una selección de anomalías en los test de laboratorio reportadas en un estudio controlado con Stavudina en monoterapia (Estudio AI455-019)

Tabla. Anormalidades de laboratorio seleccionadas del Estudio AI455-019^{a,b}

Parámetro	Porcentaje (%)	
	Stavudina 40 mg dos veces al día (n=412)	Zidovudina 200 mg 3 veces al día (n=402)
AST (transaminasa GOT) (> 5.0 x ULN)	10	11
ALT (transaminasa GPT) (> 5.0 x ULN)	13	11
Amilasa (> 1.4 x ULN)	14	13

^a Datos presentados para pacientes a los que se les realizaron estudios de laboratorio.

^b Duración media de la terapia con Stavudina = 79 semanas; duración media de la terapia con Zidovudina = 53 semanas.

ULN= límite superior del rango normal.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

Las siguientes tablas proporcionan un resumen de las anomalías de laboratorio reportadas en dos estudios controlados de combinación.

Tabla. Anormalidades de laboratorio seleccionadas en los Estudios START 1 y START 2 (Grados 3-4)

Parámetro	Porcentaje (%)			
	START 1		START 2	
	Stavudina + Lamivudina + Indinavir (n=100)	Zidovudina + Lamivudina + Indinavir (n=102)	Stavudina + Didanosina + Indinavir (n=102)	Zidovudina + Lamivudina + Indinavir (n=103)
Bilirrubina (> 2.6 x ULN)	7	6	16	8
AST (transaminasa GOT) (> 5.0 x ULN)	5	2	7	7
ALT (transaminasa GPT) (> 5.0 x ULN)	6	2	8	5
GGT (> 5.0 x ULN)	2	2	5	2
Lipasa (> 2 x ULN)	6	3	5	5
Amilasa (> 2 x ULN)	4	<1	8	2

ULN= límite superior del rango normal.

Tabla. Anormalidades de laboratorio seleccionadas en los Estudios START 1 y START 2 (todos los grados)

Parámetro	Porcentaje (%)			
	START 1		START 2	
	Stavudina + Lamivudina + Indinavir (n=100)	Zidovudina + Lamivudina + Indinavir (n=102)	Stavudina + Didanosina + Indinavir (n=102)	Zidovudina + Lamivudina + Indinavir (n=103)
Bilirrubina	65	60	68	55
AST (transaminasa GOT)	42	20	53	20
ALT (transaminasa GPT)	40	20	50	18
GGT	15	8	28	12
Lipasa	27	12	26	19
Amilasa	21	19	31	17

Experiencia de los estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos

Las reacciones adversas y anomalías severas de laboratorio reportadas en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta la adolescencia durante los estudios clínicos fueron similares, en tipo y frecuencia, a las observadas en pacientes adultos.

Experiencia de postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante la comercialización de Stavudina. Dado que dichas reacciones fueron comunicadas en forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre puede estimarse con certeza su incidencia ni establecerse una relación causal con la exposición al fármaco. Dichas reacciones son incluidas por su gravedad, frecuencia con la que fueron reportadas, relación causal con Stavudina o una combinación de los tres factores.

Cuerpo en su totalidad: dolor abdominal, reacciones alérgicas, escalofríos/ fiebre, y redistribución/acumulación de la grasa corporal.

Trastornos digestivos: anorexia

Trastornos en las glándulas exocrinas: pancreatitis, incluyendo casos fatales.

Trastornos hematológicos: anemia, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia y macrocitos.

Hígado: hiperlactatemia sintomática / acidosis láctica y esteatosis hepática, hepatitis e insuficiencia hepática.

Trastornos metabólicos: lipoatrofia, lipodistrofia, diabetes mellitus e hiperglucemia.

Músculo-esquelético: mialgia

Sistema nervioso: insomnio, debilidad motora severa (con mayor frecuencia reportada en condiciones de acidosis láctica).

Uso con Didanosina y regímenes con base en Hidroxiurea

Cuando la Stavudina es administrada en combinación con otros agentes con toxicidades similares, la incidencia de estas toxicidades puede ser mayor que cuando la Stavudina es administrada en monoterapia. Por lo tanto, los pacientes tratados con Stavudina en combinación con Didanosina, con o sin Hidroxiurea, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis y hepatotoxicidad, que pudiendo llegar a ser fatales y neuropatía periférica grave. Deberá evitarse la combinación de Stavudina e Hidroxiurea, con o sin Didanosina.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

2564



Absolutamente Confiable



SOBREDOSIS

La experiencia con adultos tratados con 12 a 24 veces la dosis habitual recomendada no reveló una toxicidad aguda.

Las complicaciones en materia de sobredosis crónica incluyen neuropatía periférica y toxicidad hepática.

La Stavudina puede ser removida por hemodiálisis; la eliminación media por hemodiálisis es de 120 ± 18 ml/min. No ha sido estudiado todavía si la Stavudina es eliminada por diálisis peritoneal.

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS (011) 4654-6648/ 4658-7777

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Los pacientes deben tomar conocimiento de que STAMAR en cápsulas no constituye una cura de la infección provocada por el virus HIV y que, no obstante, pueden seguir padeciendo enfermedades asociadas con la infección del HIV, incluyendo infecciones oportunistas.

Mientras estén bajo tratamiento con STAMAR, los pacientes deben ser atendidos por un profesional médico especializado.

Deben también tener en cuenta de que la terapia con STAMAR ha demostrado que no llega a reducir la transmisión del HIV a terceros a través de un contacto sexual o de contaminación de la sangre.

Los pacientes deben ser informados que cuando STAMAR es usado en combinación con otros agentes de toxicidad similar, la incidencia de eventos adversos puede llegar a ser mayor que cuando STAMAR es utilizado en monoterapia.

En caso de que los pacientes olvidaran tomar una dosis, deberán tomarla lo antes posible. Si ésta se encuentra muy cercana a la próxima toma, omita la dosis olvidada y continúe con el esquema de dosificación original.

Asimismo, deberá informarse a los pacientes que en el caso de que se excedieran en la ingesta de STAMAR, se comuniquen de inmediato con el Centro de toxicología o se dirigan a un centro asistencial cercano.

Se recomienda que las madres afectadas por el virus del HIV no deban amamantar a sus hijos recién nacidos a fin de poder reducir el riesgo de transmisión postnatal del virus HIV.

Acidosis láctica

Los pacientes deberán ser informados acerca de la importancia del reconocimiento temprano de los síntomas de hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica, el cual incluye la pérdida de peso inesperada, malestar abdominal, náuseas, vómitos, fatiga, disnea y debilidad motora. Los pacientes que desarrollan estos síntomas deberán buscar de manera inmediata atención médica. Podrá ser requerida la suspensión de la terapia con Stavudina.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

2564
LKM



Absolutamente Confiable

Toxicidad hepática

Deberá informarse a los pacientes que puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad, que puede ser fatal, en pacientes tratados con Stavudina en combinación con Didanosina e Hidroxiurea. Dicha combinación deberá ser evitada.

Neuropatía periférica

Los pacientes además deberán ser informados de que la toxicidad más común proveniente del consumo de STAMAR es la neuropatía periférica.

Con frecuencia, los síntomas de la neuropatía periférica se traducen en adormecimiento, hormigueo o dolor en manos o pies. Dichos síntomas deberán ser informados a sus médicos.

Asimismo, los pacientes deben tener en cuenta de que una toxicidad de estas características se produce con mayor frecuencia en aquellos pacientes con enfermedad avanzada del VIH-1 o con antecedentes de neuropatía periférica. Podrá requerirse la modificación de la dosis y/o la suspensión del tratamiento con STAMAR si llegara a desarrollar toxicidad.

Las personas encargadas de niños que se encuentren recibiendo tratamiento con STAMAR deberán ser instruidas para ser capaces de detectar y reportar neuropatía periférica.

Pancreatitis

Los pacientes deberán estar informados sobre la posibilidad que puede aumentar el riesgo de pancreatitis, pudiendo llegar a ser fatal, cuando están siendo tratados con una terapia de combinación de STAMAR y Didanosina. Dicha combinación debe ser evitada. Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados para detectar síntomas de pancreatitis.

Los pacientes deberán ser instruidos para que eviten la ingesta de alcohol durante la terapia con STAMAR. EL alcohol aumenta el riesgo de pancreatitis o daño hepático.

Redistribución de la grasa corporal

Los pacientes deberán estar informados sobre la posibilidad de una redistribución o acumulación de la grasa corporal en individuos que reciben terapia con antirretrovirales, incluyendo STAMAR. Dichos pacientes deberán ser monitoreados para detectar signos y síntomas de lipoatrofia/lipodistrofia. Los pacientes deberán ser interrogados en forma rutinaria acerca de cambios en la forma del cuerpo asociados con lipoatrofia/lipodistrofia.

PRESENTACION

STAMAR 30 se presenta envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 60, 100, 250, 500, 750 y 1000 cápsulas siendo los últimos cinco para uso hospitalario exclusivo.

STAMAR 40 se presenta envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 60, 100, 250, 500, 750 y 1000 cápsulas siendo los últimos cinco para uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Aporada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

2564
LKM



Absolutamente Confiable

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Protegido de la luz en su estuche original.

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.899

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico
Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Pcia. Buenos Aires

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: abril 2012

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica

sg