



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 6 4 1 6**

BUENOS AIRES, 19 OCT 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004270-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;  
y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.CI.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LAZINEVIR / NEVIRAPINA - LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA; Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, NEVIRAPINA 200mg - LAMIVUDINA 150mg - ZIDOVUDINA 300mg; aprobada por Certificado N° 53.495.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

5



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 6416**

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 332 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LAZINEVIR / NEVIRAPINA - LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA; Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, NEVIRAPINA 200mg - LAMIVUDINA 150mg - ZIDOVUDINA 300mg; aprobada por Certificado N° 53.495 y Disposición N° 0050/07, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 219 a 248, 249 a 278 y 279 a 308.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0050/07 los prospectos autorizados por las fojas 219 a 248 de

5



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 6416**

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.495 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004270-10-0

DISPOSICION N° **6416**

js

**DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**6.4...1...6**.. a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.495 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LAZINEVIR / NEVIRAPINA - LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA; Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, NEVIRAPINA 200mg - LAMIVUDINA 150mg - ZIDOVUDINA 300mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0050/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010974-04-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0050/07.-	Prospectos de fs. 219 a 248, 249 a 278 y 279 a 308, corresponde desglosar de fs. 219 a 248.-

07

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 53.495 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....~~19 OCT 2010~~...de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-004270-10-0

DISPOSICIÓN N° **6416**

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENOR  
A.N.M.A.T.

6416

LAZINEVIR®



Laboratorios  
RICHMOND

## PROYECTO DE PROSPECTO

LAZINEVIR®

LAMIVUDINA 150 mg + ZIDOVUDINA 300 mg + NEVIRAPINA 200 mg  
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### Advertencias:

Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos 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.

Reacciones cutáneas severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, han ocurrido en pacientes tratados con nevirapina. Estas han incluido casos de Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción orgánica. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de reacciones cutáneas severas o reacciones de hipersensibilidad deben discontinuar el tratamiento con nevirapina lo antes posible. Hepatotoxicidad severa y amenazante de 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 una vigilancia extra durante las primeras 6 semanas de terapia, que es el período de mayor riesgo de estos eventos.

### FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina 150 mg.  
Zidovudina 300 mg.  
Nevirapina 200 mg.  
Excipientes:

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

6 4 1 6

LAZINEVIR®



Laboratorios  
**RICHMOND**

Povidona, Croscarmelosa sódica, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Copovidona, Dióxido de titanio, Talco, Isopropanol, Cloruro de metileno c.s.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Combinación fija antirretroviral. Lazinevir® contiene lamivudina, zidovudina y nevirapina. Dos de estos principios activos (lamivudina y zidovudina) pertenecen a un grupo de antirretrovirales llamado inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos, el tercero (nevirapina) pertenece al grupo de inhibidores de la transcriptasa reversa no análogo a nucleósidos.

## INDICACIONES

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

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

### *Mecanismo de acción*

-Lamivudina: Es un compuesto nucleosídico sintético. Intracelularmente, es fosforilada a su metabolito activo trifosfatado, lamivudina trifosfato. El principal modo de acción de la lamivudina trifosfato es la inhibición de la transcriptasa reversa porque se incorpora a la terminación de la cadena de ADN del virus. La lamivudina es un inhibidor débil de la ADN polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .

-Zidovudina: Es un compuesto nucleosídico sintético. Intracelularmente, es fosforilada a su metabolito activo trifosfatado, zidovudina 5' trifosfato. El principal modo de acción de la zidovudina 5' trifosfato es la inhibición de la transcriptasa reversa, porque se incorpora a la terminación de la cadena de ADN del virus. La zidovudina es un inhibidor débil de las ADN polimerasas  $\alpha$  y  $\gamma$ . Se ha informado que en cultivos celulares se incorpora al ADN.

-Nevirapina: Es un compuesto sintético no nucleosídico, inhibidor de la transcriptasa reversa del virus HIV-1. Se une directamente a la transcriptasa reversa y bloquea la actividad de la ADN polimerasa ARN-dependiente y ADN-dependiente, provocando una ruptura en el sitio catalítico de la enzima.

2



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

6416  
LAZINEVIR®



La nevirapina no compete con los nucleósidos trifosfatados. La nevirapina no inhibe la transcriptasa reversa del HIV-2 y la ADN polimerasa eucariota (como la ADN polimerasa humana  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\delta$ )

#### Actividad antiviral *in vitro*:

-Lamivudina: Se ha informado la actividad *in vitro* de la lamivudina contra HIV-1 en distintas 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 0,003 a 15  $\mu\text{M}$  ( $1 \mu\text{M} = 0,23 \mu\text{Mg/ml}$ ). Los valores inhibitorios del 50% de lamivudina contra diferentes cepas de HIV-1 (A-G) fueron desde 0.001 a 0.123  $\mu\text{M}$ , y contra HIV-2 aislados fueron desde 0.003 a 0.120  $\mu\text{M}$ . En células MT-4 infectadas por HIV-1, la lamivudina combinada en diferentes proporciones con zidovudina mostró una actividad antirretroviral sinérgica. La ribavirina (50  $\mu\text{M}$ ) disminuyó la actividad anti-HIV-1 de lamivudina 3.5 veces.

-Zidovudina: Se ha informado la actividad *in vitro* de la zidovudina contra HIV-1 en distintas líneas celulares (incluyendo 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  $\mu\text{M}$  ( $1 \mu\text{M} = 0,27 \mu\text{Mg/ml}$ ) y 0,1 a 9  $\mu\text{M}$ , respectivamente.

La zidovudina tuvo actividad anti-HIV-1 en todas las infecciones virales agudas de las células. Sin embargo, la actividad de la zidovudina fue sustancialmente menor en líneas celulares infectadas crónicas. Los valores inhibitorios del 50% para zidovudina contra diferentes cepas de HIV-1 (A-G) fueron desde 0.00018 a 0.02  $\mu\text{M}$ , y contra HIV-2 aislados desde 0.00049 a 0.004  $\mu\text{M}$ . En estudios de drogas combinadas sobre cultivos celulares. La zidovudina mostró 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 proteasa como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; y actividad aditiva con interferón alfa. La ribavirina inhibe la fosforilación de la zidovudina *in vitro*.

-Nevirapina: Se ha informado la actividad antiviral *in vitro* de nevirapina en células sanguíneas mononucleares periféricas, en monolitos derivados de macrófagos, y en líneas celulares linfoblastoides. Los valores inhibitorios del 50% fueron desde 10-100  $\mu\text{M}$  contra HIV-1 aislados de laboratorio y clínicos.

#### Resistencia

-Lamivudina: Se ha informado que el análisis genotípico de cepas recuperadas de pacientes tratados con lamivudina ó lamivudina más zidovudina, aisladas y seleccionadas *in vitro*, mostraron que la resistencia fue debida a una sustitución

3

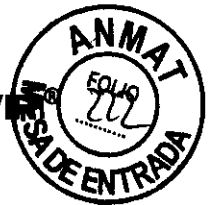
  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



6416

LAZINEVIR



Laboratorios  
RICHMOND

específica en un aminoácido de la transcriptasa reversa del HIV-1 en el codón 184, cambiando metionina por isoleucina ó valina.

-Zidovudina: Se ha informado que el análisis genotípico de cepas recuperadas de pacientes tratados con zidovudina, aisladas y seleccionadas *in vitro*, mostraron que la resistencia se debe a mutaciones en la transcriptasa reversa del HIV-1 por sustitución de seis aminoácidos (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y ó F, y K219Q). En general, altos niveles de resistencia son asociados con mayor número de mutaciones. En algunos pacientes se observó sensibilidad fenotípica a la zidovudina, la que se reestableció luego de 12 semanas de tratamiento con lamivudina zidovudina. La terapia combinada de lamivudina con zidovudina, demora la emergencia de mutaciones que generan resistencia a zidovudina.

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

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

### **Resistencia cruzada**

Ha sido reconocida la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la transcriptasa reversa.

-Lamivudina: Se informaron datos de resistencia cruzada a abacavir, didanosina, tenofovir y zidovudina, en HIV-1 aislados de pacientes resistentes a lamivudina. En algunos pacientes tratados con zidovudina más didanosina o zalcitabina, se aislaron virus resistentes a múltiples drogas, ver a continuación zidovudina. No se ha informado resistencia cruzada a lamivudina y zidovudina.

-Zidovudina: Se ha informado un estudio donde cepas aisladas de 167 pacientes infectados con HIV mostraban resistencia a didanosina, lamivudina, stavudina y zidovudina, este estudio con pacientes tratados durante mas de un año con zidovudina mas didanosina, ó zidovudina mas zalcitabina. El patrón de resistencia a drogas múltiples en terapias combinadas era diferente (A62V, V71I, F77L, F116L y Q151M) al de monoterapia. La mutación Q151 es la más frecuentemente asociada a terapias múltiples. La mutación en el codón 151 en combinación con las mutaciones en 62, 75, 77 y 116, se observa en virus con sensibilidad reducida a zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina y lamivudina.

-Nevirapina: Se han informado *in vitro* la rápida emergencia de cepas HIV-1 con resistencia cruzada a los inhibidores de transcriptasa reversa no

4

LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

6416

LAZINEVIR®



nucleosídicos. Cepas de HIV-1 resistentes a nevirapina mostraron resistencia cruzada a delavirdina y efavirenz. Cepas resistentes a zidovudina han demostrado resistencia cruzada a nevirapina *in vitro*.

## FARMACOCINÉTICA

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

En las tablas 1, 2 y 3 se resumen los resultados:

Tabla 1 - Lamivudina

Parámetro Farmacocinético	Tasa T/R	IC90%	CV%
C <sub>máx</sub>	0.9459	0.8497 a 1.0530	24.78
ABC t	0.9306	0.8464 a 1.0232	21.85
ABC inf	0.9811	0.8869 a 1.0853	23.29

Tabla 2 - Zidovudina

Parámetro Farmacocinético	Tasa T/R	IC90%	CV%
C <sub>máx</sub>	0.9772	0.7696 a 1.1984	49.06
ABC t	0.9409	0.8458 a 1.0467	24.62
ABC inf	0.9153	0.8027 a 1.0210	27.91

Tabla 3 - Nevirapina

Parámetro Farmacocinético	Tasa T/R	IC90%	CV%
C <sub>máx</sub>	1.0185	0.9480 a 1.0966	16.94
ABC t	0.9930	0.9159 a 1.0765	18.55
ABC inf	1.0212	0.9443 a 1.1044	17.96

-Lamivudina: La lamivudina es rápidamente absorbida y extensamente distribuida después de una administración oral. Tiene una baja unión a proteínas. Se recupera aproximadamente el 70% de la droga sin cambios en orina cuando es administrada por vía intravenosa. La metabolización de la lamivudina es la menor vía de eliminación. El único metabolito conocido en humanos es el metabolito transsulfóxido (aproximadamente el 5% de una dosis oral después de 12 horas).

6 4 1 6

LAZINEVIR



Laboratorios  
RICHMOND

No es significativamente metabolizada por la enzima citocromo P450.

-Zidovudina: La Zidovudina es rápidamente absorbida y extensamente distribuida después de una administración oral. Tiene una baja unión a proteínas. La zidovudina es eliminada primeramente por metabolismo hepático. El mayor metabolito de zidovudina es el 3'-azido-3'-deoxi-5'-O-β-D-glucopyranuronosyltimidina (GZDV). El área bajo la curva (AUC) de GZDV es alrededor de 3 veces mayor que el área bajo la curva (AUC) de zidovudina. Se recupera en orina el 14% y 74% de zidovudina y GZDV respectivamente después de una administración oral. Se ha identificado en plasma un segundo metabolito, el 3'-amino-3'-deoxitimidina (AMT). El área bajo la curva (AUC) de AMT fue de un quinto el área bajo la curva (AUC) de zidovudina. No es significativamente metabolizada por la enzima citocromo P450.

-Nevirapina: Nevirapina es rápidamente absorbida (>90%) después de administración oral.

Cuando Nevirapina comprimidos puede ser administrada con o sin alimento, antiácido o Didanosina.

Nevirapina es ampliamente distribuida en humanos. Cruza rápidamente la placenta y es hallada en la leche materna. Nevirapina está ligada en alrededor del 60% a proteínas en plasma.

Nevirapina es extensamente biotransformada vía metabolismo (oxidativo) de citocromo P450 a diversos metabolitos hidroxilados y sufre glucuronización. Es principalmente excretada por la orina.

Nevirapina ha demostrado ser un inductor de enzimas metabólicas hepáticas P450. Las farmacocinéticas de autoinducción están caracterizadas por un aumento de aproximadamente, 1,5 a 2 veces en la depuración oral aparente de nevirapina según el tratamiento continúe desde una dosis única a dos, durante cuatro semanas de dosificación con 200-400 mg/día.

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

## POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos con no menos de 50 kg de peso y niños mayores de 12 años, un comprimido 2 veces al día, que aportará lamivudina 150 mg, zidovudina 300 mg y nevirapina 200 mg.

Si estuviera clínicamente indicado reducir la dosis de alguno de los componentes o si se deseara establecer un período de inducción para nevirapina, con 200 mg una sola vez por día durante los primeros 14 días, para

6

LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. M. Ana Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

6416

LAZINEVIR



Laboratorios  
RICHMOND

disminuir la posibilidad de rash, se deberán usar preparados separados de cada droga hasta el momento de adecuar la dosis a la combinación fija.

**Monitoreo del paciente:**

Deben practicarse pruebas clínicas completas en sangre y orina y que, además, incluyan pruebas de función hepática, previamente a la iniciación de la terapia y a intervalos apropiados mientras ésta se mantenga.

Si ocurren anomalías, deberán ser valoradas y, eventualmente, suspender la medicación para reiniciar la dosificación con preparados no combinados.

No hay datos disponibles acerca de la dosificación recomendada para nevirapina en pacientes con disfunción hepática, renal o en diálisis.

### **CONTRAINDICACIONES**

El preparado está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del mismo.

Lamivudina y zidovudina están contraindicadas en pacientes con recuento de neutrófilos anormalmente bajo ( $0,75 \times 10^9/L$ ) o niveles bajos de hemoglobina ( $7,5 \text{ g/dl}$  o  $4,65 \text{ mmol/L}$  por lo tanto, Lazinevir está contraindicada en esos pacientes.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh Clase B ó C, respectivamente)

### **ADVERTENCIAS**

Deberá comunicarse a los pacientes que no se ha demostrado que la medicación antirretroviral actual impida el peligro de transmitir la infección HIV 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 HIV.

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 rango de 4% (rango 0% a 11,0%) de pacientes que recibieron nevirapina y 1,2% de pacientes en grupos control.

Zidovudina ha sido asociada a toxicidad hematológica, incluyendo neutropenia y anemia severa, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada de virus de inmunodeficiencia humana (HIV). El uso prolongado de zidovudina ha sido asociado con miopatía sintomática.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

7  
  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

6416

LAZINEVIR



Laboratorios  
**RICHMOND**

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

Se han reportado exacerbaciones agudas severas de la hepatitis B en pacientes que están coinfectados con el virus de la hepatitis B (HBV) y HIV y que han discontinuado lamivudina, que es un componente de Lazinevir. La funcionalidad hepática debería ser monitoreada de cerca con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes que discontinúan Lazinevir y están coinfectados con HIV y HBV. Si es apropiado, la iniciación de la terapia anti hepatitis B debería estar garantizada.

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

**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 nucleósidos solos o en combinación, incluidos lamivudina, zidovudina y otros antirretrovirales.

La mayoría de los casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición nucleósida prolongada pueden ser factores de riesgo. Se deberá tener especial precaución cuando se administra Lazinevir a pacientes con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática; sin embargo, también se han reportado casos en pacientes que no tienen 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 transaminasa).

**Supresión de médula ósea**

Dado que Lazinevir contiene zidovudina, deberá utilizarse con precaución en pacientes con compromiso de la médula ósea demostrado por recuento de granulocitos  $< 1000$  células/mm<sup>3</sup> o hemoglobina  $< 9,5$  g/dl.

Se recomienda realizar un recuento de glóbulos sanguíneos en forma periódica para individuos infectados por HIV y pacientes con enfermedad temprana o asintomática de HIV.

8

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

### **Miopatías**

Miopatía y miositis, con cambios patológicos similares a los producidos por la enfermedad de HIV, fueron asociados con el uso prolongado de zidovudina y, por lo tanto, pueden ocurrir con la terapia combinada.

### **Exacerbación de hepatitis postratamiento**

Se observó en estudios clínicos en pacientes no infectados por HIV y que fueron tratados con lamivudina por HBV crónico, con evidencias clínicas y de laboratorio, que hubo una exacerbación de la hepatitis después de discontinuar el tratamiento con lamivudina. Esta exacerbación fue detectada primeramente por una elevación de ALT además de un resurgimiento de ADN viral de hepatitis B (ADN de HBV). A pesar de que la mayoría de estos eventos serían autolimitantes, se ha reportado fatalidad en algunos casos. Eventos similares han sido reportados a partir de la experiencia postmarketing luego de cambiar el régimen de tratamiento para HIV con lamivudina a un régimen de tratamiento que no contiene lamivudina en pacientes infectados tanto con HIV como con HBV. Se desconoce la relación causal con la discontinuación en el tratamiento con lamivudina. Los pacientes deberán ser monitoreados muy de cerca después de haber finalizado el tratamiento, con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses luego de discontinuar el tratamiento. No hay evidencia suficiente como para determinar si el reinicio del tratamiento con lamivudina alterará el curso de la exacerbación de 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, linfadenopatía 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 seguido que una vez al mes y, en particular, debería incluir tests de monitoreo sobre la línea de base de la función hepática, previamente a la escalada de dosis. Luego de un período inicial de 18 semanas, debería continuarse el monitoreo clínico frecuente y de laboratorio mientras se realiza el tratamiento con nevirapina. Además, se ha demostrado que en los primeros 14 días de tratamiento con 200 mg de nevirapina diarios se reduce la frecuencia de rash.

6416

LAZINEVIR®



Laboratorios  
RICHMOND

### **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 rango de 4% (rango 0% a 11,0%) de pacientes que recibieron nevirapina y 1,2% de pacientes en grupos control.

El riesgo de eventos hepáticos sintomáticos de poca severidad fue el mayor en las primeras 6 semanas de terapia. El riesgo continuó siendo mayor en los grupos de nevirapina comparados a los controles a lo 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 e inespecíficos o síntomas de fatiga, malestar, anorexia, náuseas, ictericia, dolor de hígado frente al tacto o hepatomegalia, con o sin niveles iniciales anormales de transaminasa 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 transaminasa, con o sin hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática, tiempo parcial de tromboplastina prolongado, o eosinofilia. Pacientes con signos o síntomas de hepatitis deberían discontinuar el tratamiento con nevirapina y acudir en forma inmediata a evaluación médica, la cual debería incluir tests de funcionalidad hepática.

Los test de funcionalidad hepática deberían realizarse en forma inmediata si el paciente experimenta signos o síntomas sugestivos de hepatitis y/o reacción de hipersensibilidad. Los tests de funcionalidad hepática deberían obtenerse 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 o síntomas de hepatitis como fatiga, malestar, anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinuria, deposiciones de color claro, dolor de hígado frente al tacto o hepatomegalia. El diagnóstico de hepatotoxicidad debería considerarse en este caso, aún si los tests de funcionalidad renal son inicialmente normales o son posibles diagnósticos alternativos.

Si ocurre hepatitis clínica o elevaciones de transaminasa combinadas con rash u otros síntomas sistémicos, nevirapina debería discontinuarse en forma permanente. No volver a administrar nevirapina luego de la recuperación. En algunos casos, el daño hepático progresa a pesar de haber discontinuado el tratamiento.

10



LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

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 un riesgo tres veces mayor que los hombres de sufrir eventos hepáticos sintomáticos, a menudo asociados a rash (5,8% versus 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. En una visión retrospectiva, las mujeres con recuentos de CD4 > 250 células/mm<sup>3</sup> tienen 12 veces más riesgo de eventos adversos hepáticos sintomáticos comparados con mujeres con recuento de CD4 < 250 células/mm<sup>3</sup> (11.0 % versus 0,9%). Se observó riesgo incrementado en hombres con recuento de CD4 > células/mm<sup>3</sup> (6,3 % versus 1,2% para hombres con recuento de CD4 < 400 células/mm<sup>3</sup>). A menos que el beneficio supere el riesgo, el tratamiento con nevirapina no debería ser iniciado en mujeres adultas con recuento de CD4 mayores que 250 células/mm<sup>3</sup> o en hombres adultos con recuentos de células CD4 mayores que 400 células/mm<sup>3</sup>. Esto se basa en la ocurrencia de hepatotoxicidad seria y amenazante de la vida en estudios controlados y no controlados. Por lo tanto, todos los pacientes sin importar género, valores de CD4 o historia de tratamiento antirretroviral deben ser monitoreados para hepatotoxicidad desde que se han reportado eventos adversos sintomáticos hepáticos a todos los valores de CD4. La coinfección con hepatitis B o C y/o incremento en los tests 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 comenzar la terapia con nevirapina) e incrementos asintomáticos en AST o ALT. Además, se han reportado hepatotoxicidad severa (incluyendo falla hepática que requiere trasplante como única instancia) en individuos no infectados con HIV que reciben dosis múltiple de nevirapina en el estadio de profilaxis postexposición, 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.

#### **Uso con 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 HIV/HCV) cuando ribavirina fue coadministrada con lamivudina o zidovudina en pacientes coinfectados con HIV/HCV, ha ocurrido descompensación hepática (algunos casos fatales) en pacientes coinfectados con HIV/HCV que recibieron terapia de combinación de antirretrovirales para HIV e interferón alfa con o sin ribavirina. Los pacientes que reciben interferón alfa con o sin ribavirina y Lazinevir deberían ser



6416

LAZINEVIR



Laboratorios  
RICHMOND

monitoreados de cerca para toxicidad asociada al tratamiento, especialmente descompensación hepática, neutropenia y anemia. La discontinuación de Lazinevir deberá considerarse si se considera médicamente apropiado. También deberá considerarse la reducción de la dosis o la discontinuación de interferón alfa, ribavirina, o ambos, si se advirtiera toxicidad clínica, incluyendo descompensación hepática.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales de hepatotoxicidad especialmente en las primeras 18 semanas, en pacientes tratados con nevirapina. En algunos casos, los pacientes cursaron con signos prodrómicos no específicos o síntomas de hepatitis y progresaron a falla hepática. Estos eventos están usualmente asociados a rash. El género femenino y mayores valores de CD4 al inicio del tratamiento, coloca al paciente en un riesgo incrementado; mujeres con valores de CD4 > 250 células /mm<sup>3</sup>, incluyendo mujeres embarazadas que reciben nevirapina en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV, están más expuestas. Sin embargo, la hepatotoxicidad asociada al uso de nevirapina puede ocurrir en ambos géneros, a cualquier valor de CD4 y en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes con signos o síntomas de hepatitis, o con transaminasas incrementadas combinadas con rash u otros signos sistémicos, deben discontinuar nevirapina y buscar evaluación médica inmediata. Reacciones cutáneas severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, han ocurrido en pacientes tratados con nevirapina. Estos han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo 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 en forma permanente nevirapina y buscar evaluación médica inmediata. No volver a administrar nevirapina luego de reacciones cutáneas severas de rash, rash cutáneo combinado con incremento en transaminasas u otros síntomas, o reacción de hipersensibilidad.

Es esencial el monitoreo intensivo durante las primeras 18 semanas de terapia con nevirapina para detectar hepatotoxicidad con potencial amenaza para la vida o reacciones cutáneas. Se aconseja vigilancia extra durante las primeras seis semanas de terapia, el cual es el período de mayor riesgo para estos eventos. No reinstaurar la terapia con nevirapina luego de reacciones hepáticas severas, cutáneas o de hipersensibilidad. En algunos casos, el daño hepático

12

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. M. Anal. Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Aporoderada



Laboratorios  
RICHMOND

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

El tratamiento con nevirapina debe ser iniciado con un período de 14 días con 200 mg por día (4 mg/kg/día en pacientes pediátricos) el cual ha demostrado reducir la frecuencia de rash. Si se observa rash durante este período de inicio de tratamiento, la escalada en la dosis no debería ocurrir hasta que el rash haya desaparecido. Los pacientes deberían ser monitoreados de cerca si ocurriera rash aislado de cualquier severidad. La demora en detener el tratamiento con nevirapina luego del comienzo de rash podría desencadenar una reacción más seria.

Hepatotoxicidad severa o amenazante de la vida, incluyendo hepatitis fulminante fatal (elevaciones de transaminasa, con o sin hiperbilirrubinemia, tiempo de tromboplastina parcialmente prolongado o eosinofilia), ha ocurrido en pacientes tratados con nevirapina. Algunos de estos casos comenzaron en las primeras semanas de terapia, y algunos fueron acompañados por rash. La administración de nevirapina debería ser interrumpida si los pacientes experimentan anomalías moderadas a severas de ALT o AST hasta que estas vuelvan a valores de línea de base. Nevirapina debería ser discontinuada en forma permanente si las anomalías en la funcionalidad hepática reaparecen con la readministración. Se recomienda monitoreo de ALT y AST, especialmente durante los primeros seis meses de tratamiento con nevirapina.

## PRECAUCIONES

### ***Pacientes coinfectados con el Virus de HIV y de hepatitis B***

-Lamivudina: En estudios clínicos y en experiencias de postventa, algunos pacientes infectados con HIV y que padecían una enfermedad hepática crónica debido al virus de la hepatitis B experimentaron evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente cuando se interrumpía la administración de lamivudina. En pacientes con enfermedades hepáticas descompensadas las consecuencias pueden ser más severas.

Si lamivudina + zidovudina + nevirapina es discontinuado se debe monitorear periódicamente a los pacientes con hepatitis B crónica con el fin de detectar hepatitis recurrente.

### ***Pacientes con Función Renal Deteriorada***

Dado que lamivudina + zidovudina + nevirapina es un comprimido de dosis fija y no se puede alterar la dosificación de los componentes individuales, los



Laboratorios  
**RICHMOND**

pacientes con depuración de creatinina 50 ml/min no deben tomar lamivudina + zidovudina + nevirapina.

### **Efectos de los Alimentos en la Absorción**

Puede ser administrado con o sin alimentos. La administración con alimento en un estudio de biodisponibilidad de dosis única dio por resultado un  $C_{m\acute{a}x}$  más bajo, similar a los resultados observados anteriormente para las formulaciones de referencia. La disminución promedio (90% CI) en lamivudina y zidovudina  $C_{m\acute{a}x}$  fue del 32% {24% a 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 zidovudina (AUC), en comparación con la administración en ayunas (n=24). La absorción de nevirapina no se ve afectada por el alimento.

### **Embarazo**

Categoría C de embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se realizaron estudios de reproducción con lamivudina y zidovudina en animales sin notar teratogenicidad. Durante el embarazo se utilizará lamivudina + zidovudina + nevirapina únicamente cuando los beneficios potenciales justifiquen los riesgos.

-Lamivudina: Los 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 el área de 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 500 mg/kg diarios. El tratamiento con zidovudina demostró una toxicidad embrio/fetal evidenciada por un aumento en la incidencia de resorciones fetales en ratas a las que se les administró una dosis de 500 mg/kg diarios. Las dosis utilizadas en los estudios teratológicos dieron por resultado concentraciones plasmáticas pico de zidovudina (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 media pico en reposo (después de una sexta parte de la dosis diaria) alcanzada con la dosis diaria recomendada (100 mg cada 4 horas). En un estudio teratológico adicional con ratas, una dosis de 2000 mg/kg diarios (muy cerca de la dosis media oral letal en ratas de



Laboratorios  
RICHMOND

alrededor de 3.700 mg/kg) produjo toxicidad materna marcada y un aumento de la incidencia de malformaciones plasmáticas pico de zidovudina 350 veces las concentraciones plasmáticas humanas pico.

No se observó evidencia de teratogenicidad en este experimento con dosis de 600 mg/kg diarios o dosis inferior. Se realizaron dos estudios sobre la carcinogenicidad de roedores (ver Carcinogénesis, Mutagénesis e Infertilidad).

-Nevirapina: Embarazo Categoría C

Nevirapina administrada a una dosis única de 200 mg/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 AUC. No existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas.

Eventos hepáticos severos, incluyendo muertes, se han informado en mujeres embarazadas que recibían terapia crónica 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.

### **Interacciones del medicamento**

Las interacciones de la droga descritas se basan en estudios realizados con análogos nucleósidos individuales. En humanos, las enzimas citocromo P450 no metabolizan significativamente lamivudina y zidovudina. En consecuencia, es poco probable que ocurran interacciones de la droga clínicamente significativas con drogas metabolizadas a través de estas vías.

-Lamivudina y Zidovudina: No se observaron alteraciones clínicamente importantes en la farmacocinética de lamivudina o de zidovudina en 12 pacientes adultos asintomáticos infectados de HIV a los que se les administró una dosis única de zidovudina (200 mg) en combinación con dosis múltiples de lamivudina (300 mg cada 12 horas).

-Zidovudina: La coadministración de ganciclovir, interferón alfa y otros supresores de la médula ósea o agentes citotóxicos puede aumentar la toxicidad hematológica de zidovudina.

-Nevirapina: En estudios clínicos, el uso concomitante de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de administración de nevirapina) estuvo asociado con un aumento en la incidencia y severidad de rash durante las primeras 6 semanas de terapia con nevirapina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de prednisona para prevenir rash asociado a nevirapina.

-Hierba de San Juan: No se recomienda el uso concomitante de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que disminuyen sustancialmente las



Laboratorios  
RICHMOND

concentraciones de INNTR y resultarían en niveles subóptimos de nevirapina y llevarían a pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a nevirapina o a la clase de los INNTR.

No deberían utilizarse anticonceptivos orales y otros métodos hormonales de control de la natalidad como único método anticonceptivo en mujeres que toman nevirapina, ya que nevirapina disminuiría los niveles plasmáticos de estos medicamentos. Además, cuando se utilizan anticonceptivos orales para la regularización hormonal durante la terapia con nevirapina, el efecto terapéutico de la terapia hormonal debería ser monitoreado.

Nevirapina disminuiría las concentraciones plasmáticas de metadona por incremento de su metabolismo hepático. El síndrome de retirada de narcóticos ha sido reportado en pacientes tratados con nevirapina y metadona en forma concomitante. Los pacientes mantenidos con metadona comenzando terapia con nevirapina deberían ser monitoreados para evidencia de retirada y las dosis de metadona deberían ajustarse en forma acorde.

Nevirapina induce las enzimas hepáticas citocromo P450, isoenzimas 3A4 y 2B6. La coadministración de drogas primariamente metabolizadas por CYP3A4 ó CYP2B6 puede resultar en bajas concentraciones plasmáticas de estas drogas y atenuar sus efectos terapéuticos. La administración de rifampicina tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de nevirapina disminuyendo el área bajo la curva (AUC) y el  $C_{\text{máx}}$  por más de un 50%.

La administración de fluconazol provocó un incremento del 100% en nevirapina, basado en una comparación de datos históricos.

-Lamivudina: Trimetoprima (TMP) 160 mg/sulfametoxazol (SMX) 800 mg una vez al día aumenta la exposición a lamivudina (AUC).

-Zidovudina: La coadministración de ganciclovir, interferón alfa, y otros supresores de la médula ósea o agentes citotóxicos incrementarían la toxicidad hematológica de zidovudina. El uso concomitante de zidovudina con stavudina debería evitarse porque se ha demostrado una relación de antagonismo *in vitro*. Además, el uso concomitante de zidovudina con doxorubicina o ribavirina debería evitarse porque una relación de antagonismo ha sido demostrada *in vitro*.

No se han realizado estudios usando la combinación fija de lamivudina+zidovudina+nevirapina. Sin embargo en las tablas siguientes se presentan las interacciones de cada uno de los componentes por separado junto con otras drogas.



Laboratorios  
RICHMOND

Tabla 4- Drogas que puede alterar la concentración sanguínea de lamivudina

Droga coadministrada y dosis	Dosis de lamivudina	N	Concentraciones de lamivudina		Concentración de la droga coadministrada
			AUC	Variabilidad	
Nelfinavir 750 mg cada 8 horas x 7 a 10 días	Dosis única de 150 mg	11	↑AUC 10%	IC 95%: 1% a 20%	↔
Trimetoprima 160 mg/sulfametoxazol 800 mg por día x 5 días	Dosis única de 300 mg	14	↑AUC 43%	IC 90%: 32% a 55%	↔

Tabla 5- Drogas que puede alterar la concentración sanguínea de zidovudina

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

↑ = aumento

↓ = disminución

↔ = sin cambio significativo

AUC = área bajo la curva

IC = intervalo de confianza



Laboratorios  
RICHMOND

Tabla 6 - 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	% cambio de los parámetros farmacocinéticos de la droga (IC 90%)			Efecto en la concentración de nevirapina
			AUC	Cmáx	Cmín	
<b>Antirretrovirales</b>						
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg por día, días 4-13, luego 400/100 mg por día, en días 14-23	200 mg dos veces al día, en días 1-23. los sujetos fueron tratados con nevirapina previamente a entrar al estudio	23	Atazanavir 300/100 mg ↓42 (↓52 a ↓29)	Atazanavir 300/100 mg ↓28 (↓40 a ↓14)	Atazanavir 300/100 mg ↓72 (↓80 a ↓60)	↑ nevirapina
			Atazanavir 400/100 mg ↓19 (↓35 a ↑2)	Atazanavir 400/100 mg ↑2 (↓15 a ↑24)	Atazanavir 400/100 mg ↓59 (↓73 a ↓40)	
Darunavir/ritonavir 400/100 dos veces al día	200 mg dos veces al día	8	↑24 (↓3 a ↑57)	↑40 (↑14 a ↑73)	↑2 (↓21 a ↑32)	
Didanosina 100-150 mg dos veces al día	200 mg por día x 14 días; 400 mg por día x 14 días	17	↓28 (↓34 a ↓14)	↓12 (↓23 a ↑1)	↓32 (↓35 a ↓19)	
Fosamprenavir 1400 dos veces por día	200 mg cada dos días. Los sujetos fueron tratados con nevirapina previo a entrar al estudio.	17	↓33 (↓45 a ↓20)	↓25 (↓37 a ↓10)	↓35 (↓50 a ↓15)	↑ nevirapina
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día	200 mg dos veces al día. Los sujetos fueron tratados con nevirapina previamente a entrar al estudio.	17	↓11 (↓23 a ↑3)	↔	↓19 (↓32 a ↓4)	↑ nevirapina
Indinavir 800 mg cada 8 horas	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces al día x 14 días	19	↓31 (↓39 a ↓22)	↓15 (↓24 a ↓4)	↓44 (↓53 a ↓33)	
Lopinavir 300/75 mg/m <sup>2</sup> (lopinavir/ritonavir)	7 mg/kg o 4 mg/kg por día x 2 semanas; dos veces al día x 1 semana	12, 15	↓22 (↓44 a ↑9)	↓14 (↓36 a ↓16)	↓55 (↓75 a ↓19)	
Lopinavir 400/100 dos veces al día (lopinavir/ritonavir)	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces al día > 1 año	22, 19	↓27 (↓47 a ↓2)	↓19 (↓38 a ↑5)	↓51 (↓72 a ↓26)	
Maraviroc 300 mg dosis única	200 mg dos veces al día	8	↑1 (↓35 a ↑55)	↑54 (↓6 a ↑151)	↔	

6416

LAZINEVIR



Laboratorios  
RICHMOND

Nelfinavir 750 mg tres veces al día	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	23	↔	↔	↓32 (↓50 a ↑5)	
Nelfinavir-Metabolito M8			↓62 (↓70 a ↓53)	↓59 (↓68 a ↓48)	↓66 (↓74 a ↓55)	
Ritonavir 600 mg dos veces al día	200 mg por día x 14 días ; 200 mg dos veces por día x 14 días	18	↔	↔	↔	
Stavudina 30-40 mg dos veces por día	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	22	↔	↔	§	
Zalcitabina 0,125-0,25 mg tres veces por día	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	6	↔	↔	§	
Zidovudina 100-200 mg tres veces por día	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	11	↓28 (↓40 a ↓4)	↓30 (↓51 a ↑14)	§	
<b>Otros medicamentos</b>						
Claritromicina 500 mg dos veces al día metabolito 14-OH-claritromicina 500 mg dos veces al día	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	15	↓31 (↓38 a ↓24)	↓23 (↓31 a ↓14)	↓56 (↓70 a ↓36)	
Etinilestradiol 0,035 mg y noretindrona 1 mg	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	19	↓20 (↓33 a ↓3)	↔	§	
			↓19 (↓30 a ↓7)	↓16 (↓27 a ↓3)	§	
Depomedroxi-progesterona acetato 150 mg cada 3 meses	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	32	↔	↔	↔	
Fluconazol 200 mg por día	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	19	↔	↔	↔	↑ nevirapina
Ketoconazol 400 mg por día	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	21	↓72 (↓80 a ↓60)	↓44 (↓58 a ↓27)	§	





Laboratorios  
RICHMOND

Metadona dosis por paciente individual	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces ≥ 7 días	9	En un estudio farmacocinético controlado con 9 pacientes que reciben metadona en forma crónica a quien se le agregó la terapia de nevirapina en estado estacionario, el clearance de metadona aumentó en 3 veces, resultando en síntomas de retiro, requiriendo ajustes de dosis en segmentos de 10 mg, en 7 de 9 pacientes. Metadona no tuvo efecto en el clearance de nevirapina.			
Rifabutina 150 o 300 mg por día	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	19	↑17 (↓2 a ↑40)	↑28 (↑19 a ↑51)	↔	
Metabolito 25-O-desacetil-rifabutina			↓24 (↓16 a ↑84)	↓29 (↓2 a ↑68)	↑22 (↓14 a ↑74)	
Rifampicina 600 mg por día	200 mg por día x 14 días; 200 mg dos veces por día x 14 días	14	↑11 (↓4 a ↑28)	↔	§	↓nevirapina

↑ = aumento

↓ = disminución

↔ = sin cambio significativo

§ = C<sub>min</sub> por debajo del nivel detectable del ensayo

AUC = área bajo la curva

IC = intervalo de confianza

**Redistribución en grasas** La redistribución/acumulación de grasa corporal incluyendo obesidad central, agrandamiento de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), caída periférica, caída facial, agrandamiento de los pechos, y apariencia "cushingoide" se han observado en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Se desconocen los mecanismos y las consecuencias a largo plazo de estos eventos.

### **Carcinogénesis, Mutagénesis e Infertilidad:**

#### **Carcinogénesis:**

-Lamivudina: No se observaron evidencias de potencial carcinogénico en estudios de lamivudina de carcinogenicidad al largo plazo a exposiciones de



Laboratorios  
RICHMOND

hasta 10 veces (ratones) y 58 veces (ratas) las observadas en humanos con la dosis terapéutica recomendada.

-Zidovudina: En estudios se administró por vía oral zidovudina a 3 niveles de dosis a grupos separados de ratones y ratas (60 hembras y 60 machos por grupo). Las dosis iniciales diarias fueron de 30, 60 y 120 mg/kg por día en los ratones y 80, 220 y 600 mg/kg por día en las ratas. Se redujeron las dosis administradas a los ratones a 20, 30 y 40 mg/kg por día después del día 90 de tratamiento debido a anemia relacionada con el mismo; en tanto que en las ratas solo se redujo la dosis alta a 450 mg/kg por día el día 91 y luego a 300 mg/kg por día el día 279.

En los ratones a los que se les administró la dosis más alta se observaron 7 neoplasmas vaginales de aparición tardía (después de 19 meses) (5 carcinomas de células escamosas sin metástasis, 1 papiloma de células escamosas y 1 pólipo escamoso). Se observó un papiloma de células escamosas de aparición tardía en la vagina de un animal al que se le administró una dosis media. No se registraron tumores vaginales en los animales que recibieron la dosis más baja.

En las ratas que recibieron las dosis más altas se observaron 2 carcinomas vaginales de células escamosas sin metástasis de aparición tardía (después de 20 meses). No se observaron otros tumores relacionados con la droga en ninguno de los sexos de las dos especies estudiadas.

La exposición a la droga estimada (medida por AUC) en dosis que produjeron tumores en ratones y ratas fue aproximadamente 3 veces (ratones) y 24 veces (ratas) la exposición humana estimada con la dosis terapéutica recomendada de 100 mg cada 4 horas.

Se desconoce cuán predictivos pueden ser en humanos los resultados de los estudios de carcinogenicidad en roedores.

#### Mutagénesis:

-Lamivudina: 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 microbiano, en un ensayo de transformación celular *in vitro*, en una prueba de micronúcleos 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: Zidovudina resultó mutagénica en un ensayo de linfoma de ratón, positiva en un ensayo de transformación celular *in vitro*, clastogénica en un ensayo citogenético en el que se utilizó linfocitos humanos de cultivo y positiva en pruebas de micronúcleos de ratones y ratas luego de repetidas dosis. Resultó negativa en un estudio citogenético en ratas a las que se les administró una dosis única.



Laboratorios  
RICHMOND

6416

LAZINEVIR



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. Las dosis en ratones fueron 0, 50, 375 ó 750 mg/kg/día durante 2 años. Adenomas y carcinomas hepatocelulares se incrementaron a todas las dosis en machos y a las dos dosis más altas en hembras. En estudios donde las ratas recibían nevirapina a dosis de 0, 3.5, 17.5 ó 35 mg/kg/día durante dos años, se observó un aumento en los adenomas hepatocelulares en machos a todas las dosis y en las hembras a la dosis más alta. La exposición sistémica (basada en las AUC) a todas las dosis en los dos estudios en animales fue más baja que la valorada en humanos a la dosis de 200 mg dos 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 neoplasmas hepatocelulares en ratones y ratas tratados con nevirapina se desconoce.

#### Toxicidad reproductiva:

-Lamivudina: Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis administradas oralmente de hasta 4000 mg/kg/día y 1000 mg/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 lamivudina. Se observó evidencia de embrioletalidad temprano en conejas a niveles de exposición similares a aquellas observadas en humanos. Los estudios en ratas preñadas y conejos mostraron que lamivudina es transferida desde el feto a través de la placenta.

-Zidovudina: Los estudios de teratología oral en ratas y conejos de dosis de hasta 500 mg/kg/día no revelaron evidencia de teratogenicidad con zidovudina. el tratamiento con zidovudina resultó en toxicidad embrio/fetal como se evidenció por un aumento en la incidencia de las resorciones fetales en ratas a las que se les administró 150 o 450 mg/kg/día y conejos a las que se les administró 500 mg/kg/día. Las dosis usadas en los estudios teratológicos resultaron en 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



Laboratorios  
RICHMOND

veces, concentraciones plasmáticas humanas máximas en el estado estacionario medias (luego de 1/6 de la dosis diaria) alcanzadas con la dosis diaria recomendada (100 mg cada 4 horas). En un experimento *in vitro* con oocitos de ratón fertilizados, la exposición a zidovudina resultó en una reducción dosis dependiente en la formación del blastocisto. En un estudio de teratología adicional, una dosis de 3000 mg/kg/día (muy cercana a la dosis letal media oral en ratas de 3,683 mg/kg) causó toxicidad maternal marcada y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales. Esta dosis resultó en concentraciones de plasma máximas de zidovudina 350 veces las concentraciones máximas plasmáticas humanas. (El área bajo la curva estimada en ratas a este nivel de dosis fue 300 veces el AUC diaria en humanos a los que se les administró 600 mg/día). No se observó evidencia de teratogenicidad en este experimento a dosis de 600 mg/kg/día o menores.

-Nevirapina: En estudios de toxicología reproductiva, se vio evidencia de deterioro de la fertilidad en ratas hembra a dosis que dan una exposición sistémica, basándose en el AUC, aproximadamente equivalente a la que da la dosis clínica recomendada de nevirapina.

### **Poblaciones especiales:**

#### **-Disfunción Hepática/Renal:**

Dado que lamivudina y zidovudina requieren ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal, esta combinación no es recomendada en pacientes con un clearance de creatinina <50 ml/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 que tiene Cl Cr  $\geq$  20 ml/min.

Se recomienda una dosis adicional de 200 mg de nevirapina después de cada diálisis. Puede requerirse una disminución de la dosis diaria de zidovudina 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:**



Laboratorios  
**RICHMOND**

6416

LAZINEVIR®



Estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos femeninos y masculinos demostraron que no hay diferencias significativas en las áreas bajo la curva (AUC) entre los distintos sexos.

**-Raza:**

No hay diferencias significativas en las farmacocinéticas estudiadas en diferentes razas para lamivudina.

La farmacocinética de zidovudina no fue estudiada en diferentes razas.

No hay diferencias significativas en las farmacocinéticas estudiadas en diferentes razas con nevirapina.

**-Edad:**

Esta combinación no debe usarse 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 HIV no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión postnatal de HIV. Nevirapina se excreta por leche materna. Debido tanto al potencial para la transmisión de HIV 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

Deberán ser considerados los efectos adversos de los componentes de Lazinevir (lamivudina + zidovudina + nevirapina).

**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 nucleósidos solos o en combinación, incluidos lamivudina, zidovudina y otros antirretrovirales.



Laboratorios  
RICHMOND

La mayoría de los casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición nucleósida prolongada 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 transaminasa).

### **Supresión de médula ósea**

Dado que Lazinevir contiene zidovudina, deberá utilizarse con precaución en pacientes con compromiso de la médula ósea demostrado por recuento de granulocitos  $< 1000$  células /mm<sup>3</sup> o hemoglobina  $< 9,5$  g/dl.

Se recomienda realizar un recuento de glóbulos sanguíneos en forma periódica para individuos infectados por HIV y pacientes con enfermedad temprana o asintomática de HIV.

### **Miopatías**

Miopatía y miositis, con cambios patológicos similares a los producidos por la enfermedad de HIV, fueron asociados con el uso prolongado de zidovudina y, por lo tanto, pueden ocurrir con la terapia combinada.

**Exacerbación de hepatitis post-tratamiento:**

Se observó en estudios clínicos en pacientes no infectados por HIV y que fueron tratados con lamivudina por HBV crónico, con evidencias clínicas y de laboratorio, que hubo una exacerbación de la hepatitis después de discontinuar el tratamiento con lamivudina. Esta exacerbación fue detectada primeramente por una elevación de ALT además de un resurgimiento de ADN viral de hepatitis B (ADN de HBV). Se desconoce la relación causal con la discontinuación en el tratamiento con lamivudina. Los pacientes deben monitorearse muy de cerca después de haber finalizado el tratamiento. No hay evidencia suficiente como para determinar si el reinicio del tratamiento con lamivudina alterará el curso de la exacerbación de 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, linfadenopatía 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



Laboratorios  
RICHMOND

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 seguido que una vez al mes y, en particular, debería incluir tests de monitoreo sobre la línea de base de la función hepática, previamente a la escalada de dosis. Luego de un período inicial de 18 semanas, debería continuarse el monitoreo clínico frecuente y de laboratorio mientras se realiza el tratamiento con nevirapina. Además, se ha demostrado que en los primeros 14 días de tratamiento con 200 mg 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 rango de 4% (rango 0% a 11,0%) de pacientes que recibieron nevirapina y 1,2% de pacientes en grupos control.

El riesgo de eventos hepáticos sintomáticos de poca severidad fue el mayor en las primeras 6 semanas de terapia. El riesgo continuó siendo mayor en los grupos de nevirapina comparados a los controles a lo 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 e inespecíficos o síntomas de fatiga, malestar, anorexia, náuseas, ictericia, dolor de hígado frente al tacto o hepatomegalia, con o sin niveles iniciales anormales de transaminasa 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 transaminasa, con o sin hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática, tiempo parcial de tromboplastina prolongado, o eosinofilia. Pacientes con signos o síntomas de hepatitis deberían discontinuar el tratamiento con nevirapina y acudir en forma inmediata a evaluación médica, la cual debería incluir tests de funcionalidad hepática.

Los tests de funcionalidad hepática deberían realizarse en forma inmediata si el paciente experimenta signos o síntomas sugestivos de hepatitis y/o reacción de hipersensibilidad. Los tests de funcionalidad hepática deberían obtenerse 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 o síntomas de hepatitis como fatiga, malestar, anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinuria, deposiciones de color claro, dolor de hígado

6416

LAZINEVIR®



Laboratorios  
**RICHMOND**

frente al tacto o hepatomegalia. El diagnóstico de hepatotoxicidad debería considerarse en este caso, aún si los tests de funcionalidad renal son inicialmente normales o son posibles diagnósticos alternativos.

Si ocurre hepatitis clínica o elevaciones de transaminasa combinadas con rash u otros síntomas sistémicos, nevirapina debería discontinuarse en forma permanente. No volver a administrar nevirapina luego de la recuperación. En algunos casos, el daño hepático progresa a pesar de haber discontinuado el 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 un riesgo tres veces mayor que los hombres de sufrir eventos hepáticos sintomáticos, a menudo asociados a rash (5,8% versus 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, todos los pacientes sin importar género, valores de CD4 o historia de tratamiento antirretroviral deben ser monitoreados para hepatotoxicidad desde que se han reportado eventos adversos sintomáticos hepáticos a todos los valores de CD4.

La coinfección con hepatitis B o C y/o incremento en los tests 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 comenzar la terapia con nevirapina) e incrementos asintomáticos en AST o ALT.

Además, se han reportado hepatotoxicidad severa (incluyendo falla hepática que requiere trasplante como única instancia) en individuos no infectados con HIV 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**

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 de los órganos, incluyendo 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,

27

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



0416

LAZINEVIR



Laboratorios  
RICHMOND

eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía y disfunción renal) deberían discontinuar en forma permanente nevirapina y buscar evaluación médica inmediata. No volver a administrar nevirapina luego de reacciones cutáneas severas de rash, rash cutáneo combinado con incremento en 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 funcionalidad hepática. Pacientes con elevaciones de AST o ALT asociadas a rash deberían discontinuar en forma permanente el tratamiento con nevirapina.

El tratamiento con nevirapina debe ser iniciado con un período de 14 días con 200 mg por día (4 mg/kg/día en pacientes pediátricos) el cual ha demostrado reducir la frecuencia de rash. Si se observa rash durante este período de inicio de tratamiento, la escalada en la dosis no debería ocurrir hasta que el rash haya desaparecido. Los pacientes deberían ser monitoreados de cerca si ocurriera rash aislado de cualquier severidad. La demora en detener el tratamiento con nevirapina luego del comienzo de rash podría desencadenar una reacción más seria.

Las mujeres estarían en mayor riesgo que los hombres de sufrir rash con nevirapina.

En adultos, la toxicidad clínica más común de nevirapina es rash, que puede ser severo o amenazar la vida. El rash ocurre más frecuentemente dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los rash son usualmente leves a moderados, con erupciones cutáneas maculopapulares eritematosas, con o sin prurito, localizadas en el tronco, cara y extremidades. Las mujeres tienden a estar en mayor riesgo para desarrollo de rash asociado a nevirapina. La coinfección con hepatitis B o C y/o test de funcionalidad hepática incrementados al comienzo de la terapia con nevirapina están asociados con un mayor riesgo de eventos sintomáticos tardíos (6 semanas o más luego de comenzar con nevirapina) e incrementos asintomáticos en AST o ALT.

### Otros

Lazinevir ya contiene dosis fijas de lamivudina, zidovudina y nevirapina y no debe ser administrado conjuntamente con nevirapina, lamivudina o zidovudina. Dado que es un comprimido de dosis fija, no debe ser indicado a pacientes con un peso inferior a los 40 kg o a aquellos pacientes que requieren un ajuste de dosis. Se deberá consultar la información de prescripción completa para todos los agentes que se vayan a utilizar con Lazinevir antes de dar comienzo a la terapia combinada.

### Interacciones sobre pruebas de laboratorio

Anormalidades en el test de función hepática (AST/ALT) se observaron más frecuentemente en pacientes controles. Elevaciones asintomáticas en GGT

28

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

6416

LAZINEVIR



Laboratorios  
RICHMOND

ocurrieron en forma frecuente pero no son una contraindicación para continuar la terapia con nevirapina en ausencia de elevaciones en otros tests de funcionalidad hepática. Otras anomalías de laboratorio (bilirrubina, anemia, neutropenia, trombocitopenia) se observaron con similar frecuencia en estudios clínicos en los que se comparó nevirapina con controles.

### SOBREDOSIFICACIÓN

-Lamivudina: Un caso de un adulto que ingirió 6 gramos de lamivudina fue reportado; no hubo signos clínicos o síntomas observados y los controles hematológicos permanecieron normales. Debido a que una cantidad insignificante fue removida por vía de hemodiálisis (4 horas), 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 sobredosis aguda de zidovudina en pacientes pediátricos y adultos. Esto involucró exposiciones de hasta 50 gramos. Los únicos hallazgos consistentes fueron náuseas y vómitos. Otros eventos reportados fueron cefalea, mareo, letargo, confusión y se reportó 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 la zidovudina, mientras que la eliminación de su metabolito principal el 3'-azido-3'-deoxi-O-β-D-glucopiranosilimidina aumenta.

-Nevirapina: Se reportaron casos de sobredosificación con nevirapina a dosis de 800 a 1800 mg 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.

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

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

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

### CONSERVACIÓN

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

29

LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

6416

LAZINEVIR



**Laboratorios  
RICHMOND**

**PRESENTACIÓN**

10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación.**

**Certificado N° 53.495**

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Av. Elcano 4938 C1427CIU-Buenos Aires.  
Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

**Elaborado en:**

**Laboratorio Donato y Zurlo y CIA. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorio Arcano S.A.  
Laboratorio Argenpack S.A.**

Fecha de última revisión: ...../...../.....

  
**LABORATORIOS RICHMOND**  
Fam. M. Anali Forastiero  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.441

30

**LABORATORIOS RICHMOND**  
Lc. Elvira Zini  
Apoderada