



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-9980-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 15 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-009492-16-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009492-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada STAVUDINA MICROSULES / STAVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, STAVUDINA 20 mg – 30 mg – 40 mg, aprobada por Certificado N° 52.462.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada STAVUDINA MICROSULES / STAVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, STAVUDINA 20 mg – 30 mg – 40 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-18707178-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-18705871-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.462, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009492-16-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.09.15 09:34:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117504
Date: 2017.09.15 09:34:32 -0300



Proyecto de Prospecto para profesional

Industria Argentina

STAVUDINA MICROSULES

STAVUDINA 20 mg – 30 mg – 40 mg

Cápsulas duras

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

STAVUDINA MICROSULES 20 mg

STAVUDINA 20 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 40 mg, Glicolato de almidón sódico 7,5 mg, Estearato de magnesio 1 mg, Lactosa anhidra c.s.p. 190 mg.

STAVUDINA MICROSULES 30 mg

STAVUDINA 30 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 60 mg, Glicolato de almidón sódico 11,25 mg, Estearato de magnesio 1,5 mg, Lactosa anhidra c.s.p. 285 mg

STAVUDINA MICROSULES 40 mg

STAVUDINA 40 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 80 mg, Glicolato de almidón sódico 15 mg, Estearato de magnesio 2 mg, Lactosa anhidra c.s.p. 380 mg.

ADVERTENCIA

LA ACIDOSIS LÁCTICA Y LA HEPATOMEGALIA GRAVE CON ESTEATOSIS, INCLUIDOS LOS CASOS FATALES, SE HAN REPORTADO CON EL USO DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSIDO SOLO O EN COMBINACIÓN, INCLUYENDO STAVUDINA Y OTROS ANTIRETROVIRALES. LA ACIDOSIS LÁCTICA FATAL HA SIDO INFORMADA EN MUJERES EMBARAZADAS QUE RECIBIERON LA COMBINACIÓN DE STAVUDINA Y DIDANOSINA CON OTROS AGENTES ANTIRETROVIRALES. LA COMBINACIÓN DE STAVUDINA Y DIDANOSINA DEBE UTILIZARSE CON PRECAUCIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y SE RECOMIENDA SOLAMENTE SI EL BENEFICIO POTENCIAL SUPERA CLARAMENTE EL POTENCIAL DE RIESGO (CONSULTE ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: EMBARAZO).

PANCREATITIS MORTALES Y NO MORTALES SE HAN PRODUCIDO DURANTE LA TERAPIA CUANDO STAVUDINA ERA PARTE DE UN RÉGIMEN DE COMBINACIÓN QUE INCLUÍA DIDANOSINA, CON O SIN HIDROXIUREA, TANTO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES NO TRATADOS PREVIAMENTE Y CON EXPERIENCIA EN TRATAMIENTO, INDEPENDIENTEMENTE DE GRADO DE INMUNOSUPRESIÓN (VER ADVERTENCIAS).

IF-2017-18707178-ADVERTENCIA N.M.A.T.
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiretroviral, antiHIV. Código ATC: J05AF04

INDICACIONES

STAVUDINA está indicado para el tratamiento de pacientes con infección HIV-1 o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

MICROBIOLOGÍA

Stavudina, un nucleósido análogo de timidina, es fosforilada por quinasas celulares al metabolito activo estavudina trifosfato. El trifosfato de estavudina inhibe la actividad de la transcriptasa inversa (RT) del HIV-1 compitiendo con el sustrato natural timidina trifosfato ($K_i = 0,0083$ a $0,032 \mu\text{M}$) y causando la terminación de la cadena de ADN después de su incorporación en ADN viral. Stavudina trifosfato inhibe las ADN polimerasas celulares betay y gama y reduce notablemente la síntesis del ADN mitocondrial.

Actividad antiviral

La actividad antiviral en cultivo de células de stavudina fue medida en las células mononucleares de la sangre periférica, las células monocíticas y las líneas de las células linfoblastoides. La concentración de fármaco necesaria para inhibir la replicación del HIV-1 en un 50% (EC_{50}) estaba en un rango de $0,009$ a $4 \mu\text{M}$ contra aislados clínicos y de laboratorio de HIV-1. En cultivo de células stavudina exhibió actividad aditiva o antagonística en combinación con zidovudina. La estavudina en combinación con cualquiera, tales como abacavir, didanosina, tenofovir, o zalcitabina exhibió actividad anti-HIV-1 aditiva a sinérgica. La ribavirina, a las concentraciones ensayadas de 9 a $45 \mu\text{M}$, redujo la actividad anti-HIV-1 de stavudina de $2,5$ a 5 veces. No se ha establecido aún la relación entre la susceptibilidad en cultivo de células de HIV-1 a stavudina y la inhibición de la replicación de HIV-1 en humanos.

Resistencia a los fármacos

Los aislados de HIV-1 con sensibilidad reducida a la stavudina han sido seleccionados en cultivo de células (específico de cepa) y también fueron obtenidos de pacientes tratados con stavudina. El análisis fenotípico de los aislados de HIV-1 de 61 pacientes que recibieron monoterapia prolongada (6-29 meses) con stavudina mostró que los aislados post-terapia de cuatro pacientes exhibían valores de EC_{50} más de 4 veces más altos (rango 7 a 16 veces) que la susceptibilidad pretratamiento promedio de los aislados basales. De éstos, los aislados de HIV-1 de un paciente

IF-2017-18707178-2017-DE-EXM#ANMAT

FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

contenían las mutaciones asociadas con la resistencia a la zidovudina T215Y y K219E, y los aislados de otro paciente contenían la mutación asociada con la resistencia asociada a nucleósidos múltiple Q151M. Las mutaciones en el gen RT de los aislados de HIV-1 de los otros dos pacientes no fueron detectadas. Las bases genéticas para los cambios en la sensibilidad a la stavudina no han sido identificadas.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores de transcriptasa inversa de HIV-1. Varios estudios han demostrado que el tratamiento prolongado con stavudina puede seleccionar y/o mantener las mutaciones asociadas con la resistencia a la zidovudina. Los aislados de HIV-1 con una o más mutaciones asociadas a la resistencia a la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) mostraron una sensibilidad reducida a la stavudina en cultivo de células.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacocinética

La farmacocinética de stavudina ha sido evaluada en pacientes adultos y pediátricos infectados con HIV. Las concentraciones plasmáticas pico (C_{máx.}) y el área debajo de la curva plasmática de concentración-tiempo (ABC), aumentaron en proporción a la dosis, tanto después de dosis únicas como de dosis múltiples que oscilaron entre 0,03 a 4 mg/kg. No hubo acumulación significativa de stavudina con la administración repetida cada 6, 8 ó 12 horas.

- **Absorción:** Después de la administración oral, stavudina es rápidamente absorbida, y ocurren las concentraciones plasmáticas pico dentro de una hora de la dosificación.

- **Distribución:** Fue insignificante la unión de stavudina a las proteínas séricas en el rango de concentración de 0,01 a 11,4 µg/ml. Stavudina se distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

- **Metabolismo:** El destino metabólico de stavudina no ha sido delucidado en humanos.

Eliminación: En humanos, la eliminación renal representa cerca del 40% de la depuración global, independientemente de la ruta de administración. La depuración renal promedio fue de cerca de dos veces la depuración promedio endógena de creatinina, indicando secreción tubular activa además de filtración glomerular. El 60% restante de la droga presumiblemente se elimina mediante vías endógenas.

Poblaciones especiales

- **Población pediátrica:**

GABRIEL SAEZ
IF-2017-18707178-APN/DIRM#ANMAT
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.N. 12013
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

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.

• Alteración de la función renal

Los datos de dos estudios realizados en adultos indicaron que la aparente depuración oral de la stavudina disminuyó y la vida media de eliminación terminal aumentó según disminuía la depuración de creatinina. $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ no fueron alterados significativamente por la alteración de la función renal. El valor medio \pm DE de eliminación por hemodiálisis de la stavudina fue de 120 ± 18 mL/min (n=12); el porcentaje medio \pm DE de la dosis recuperada de stavudina en el dializado, entre 2 y 6 horas post-dosis, fue de $31 \pm 5\%$. Basado en estas observaciones, se recomienda que la dosificación de STAVUDINA sea modificada en pacientes que tienen eliminación reducida de creatinina y en aquellos pacientes que están recibiendo hemodiálisis de mantenimiento.

• Alteración de la función hepática:

No fue alterada la farmacocinética de stavudina en cinco pacientes no infectados con HIV que tienen insuficiencia hepática secundaria a cirrosis (Clasificación B o C Child-Pugh) después de la administración de una única dosis de 40 mg.

• Geriátrico: No ha sido estudiada la farmacocinética de stavudina en pacientes >65 años de edad (ver Precauciones: Uso geriátrico).

• Género: Un análisis de los datos farmacocinéticos de una población, recolectados durante un estudio clínico controlado en pacientes infectados con HIV, no mostró diferencias clínicamente importantes entre los hombres y mujeres.

• Raza: Un análisis de los datos farmacocinéticos recolectados durante un estudio clínico controlado en pacientes infectados con HIV no mostró diferencias clínicamente importantes entre las razas (n=233 caucásicos, 39 afroamericanos, 41 hispánicos, 1 asiático, y 4 otras).

Interacciones medicamentosas (ver Precauciones: Interacciones medicamentosas):

• Zidovudina: La zidovudina inhibe competitivamente la fosforilación intracelular de la stavudina. Por lo tanto, el uso de la zidovudina en combinación con STAVUDINA debe ser evitado.

• Doxorubicina: Datos in vitro indican que la fosforilación de la stavudina es inhibida a concentraciones relevantes por la doxorubicina.

• Ribavirina: Datos in vitro indican que ribavirina reduce la fosforilación de lamivudina,

GABRIEL MEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MISIÓN DEL DEPARTAMENTO
DE SALUD

IF-2017-18707178-2017



stavudina y zidovudina. Sin embargo, no se observó ninguna interacción farmacocinética (p. ej., concentraciones plasmáticas o concentraciones intracelulares del metabolito activo trifosforilado) o farmacodinámica (p. ej., pérdida de la supresión virológica de HIV/VCH) cuando ribavirina y lamivudina, estavudina o zidovudina fueron coadministradas como parte de un régimen multi-fármacos a pacientes coinfectados con HIV/VCH) (ver Advertencias).

Stavudina no inhibe las principales isoformas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4; por lo tanto, es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente significativas con medicamentos metabolizados por estas vías.

Debido a que stavudina no se une a las proteínas, no se espera que afecte la farmacocinética de los fármacos unidos a las proteínas.

POSOLOGÍA:

Las dosis recomendadas y el ritmo posológico de STAVUDINA Cápsulas son los siguientes:

Adultos y niños mayores de 12 años	
Peso corporal	Dosificación
≥ 60 kg	40 mg c/12 hs
< 60 kg	30 mg c/12 hs

Pediátricos: La dosis recomendada para recién nacidos desde el nacimiento hasta los 13 días de edad es de 0,5 mg / kg / dosis administrada cada 12 horas. La dosis recomendada para pacientes pediátricos de al menos de 14 días de edad y con un peso inferior a 30 kg es de 1 mg / kg / dosis, que se administra cada 12 horas. Los pacientes pediátricos que pesen 30 kg o más pueden recibir la dosis recomendada para adultos.

La administración oral de STAVUDINA puede realizarse con o sin alimentos.

En los niños deberá monitorearse con máxima atención la posibilidad del desarrollo de signos y síntomas de neuropatía periférica durante la administración de STAVUDINA, generalmente caracterizados por adormecimientos laterales, hormigueos y/o dolores en manos y pies. Si estos síntomas se presentan, deberá interrumpirse el tratamiento. Una vez normalizado el cuadro neurológico, la continuidad del tratamiento y las dosis quedará a criterio del médico tratante. Para tal caso se sugiere utilizar la mitad de la dosis recomendada.

Insuficiencia renal: En pacientes adultos con insuficiencia renal se recomienda ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina y al peso corporal tal como se especifica en el cuadro siguiente:

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
IF-2017-18707178-ANMAT
Buenos Aires, Argentina
S.A. de S.C.I.A.

Clearance de Creatinina (ml/min.)	Dosis sugerida de STAVUDINA según el peso corporal del paciente	
	≥ 60 kg	< 60 kg
> 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

El clearance de la droga puede variar en niños con disfunción renal, por lo que un ajuste específico de STAVUDINA reduciendo la dosis y/o aumentando el intervalo entre las mismas en estos pacientes, es recomendable.

Pacientes en Hemodiálisis

En pacientes sometidos a hemodiálisis la dosis recomendada es de 20 mg cada 24 horas (≥60Kg) o 15 mg cada 24 horas (<60Kg) y debe administrarse después de finalizar la sesión de la diálisis, y a la misma hora del día, los días en los que el paciente no se somete a diálisis.

En pacientes con insuficiencia hepática no se plantean ajustes de dosis. Ante una brusca elevación de las aminotransferasas se deberá suspender el tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a STAVUDINA o algunos de los componentes de la fórmula.

ADVERTENCIAS

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis: Han sido informadas acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de nucleósidos análogos, solos o en combinación, incluyendo stavudina y otros antirretrovirales.

Aunque las tasas relativas de acidosis láctica no han sido evaluadas en estudios prospectivos bien controlados, cohortes longitudinales y en estudios retrospectivos sugieren que este evento infrecuente puede estar asociado, más a menudo, con combinaciones antirretrovirales que contienen stavudina. El género femenino, la obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se ha reportado acidosis láctica fatal en mujeres embarazadas que recibieron la combinación de stavudina y didanosina con otros agentes antirretrovirales. La combinación de stavudina y didanosina debe ser usada con precaución y se recomienda


GABRIEL SAEZ
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 IF-2017-18707478-A.N.M.A.T.
 MICROSULES ARGENTINA

solamente si el beneficio potencial supera, claramente, el riesgo potencial (ver Precauciones: Embarazo).

Debe tenerse especial precaución cuando se administra STAVUDINA a cualquier paciente con riesgos conocidos para la enfermedad hepática; sin embargo, también se han reportado casos de acidosis láctica en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Fatiga generalizada, síntomas digestivos (náusea, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso inesperada); síntomas respiratorios (taquipnea y disnea); o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora, ver Síntomas neurológicos) pudieran ser indicativos del desarrollo de hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica.

El tratamiento con STAVUDINA deberá discontinuarse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de hiperlactatemia sintomática, acidosis láctica, o de hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aun en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasa).

Alteración de la función hepática y toxicidad: La seguridad y la eficacia de STAVUDINA no han sido establecidas en pacientes infectados con HIV y con enfermedad hepática significativa de base. Durante la terapia antiretroviral de combinación, los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen un incremento en la frecuencia de anormalidades de la función hepática, incluyendo eventos adversos hepáticos severos y potencialmente fatales y deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en tales pacientes; debe considerarse la interrupción o la discontinuación del tratamiento.

- Uso con didanosina y regímenes con base en hidroxiurea (hidroxicarbamida): Un aumento en el riesgo de hepatotoxicidad puede ocurrir en pacientes tratados con STAVUDINA en combinación con didanosina e hidroxiurea (hidroxicarbamida) en comparación con STAVUDINA cuando es usada sola. Las muertes atribuidas a la hepatotoxicidad han ocurrido en pacientes que reciben esta combinación. Esta combinación debe ser evitada.

- Uso con interferón y regímenes con base en ribavirina: Estudios in vitro han demostrado que la ribavirina puede reducir la fosforilación de los análogos de nucleósidos de pirimidina tales como stavudina. Aunque no se observó evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica (p. ej., pérdida de la supresión virológica de HIV/VCH) cuando la ribavirina fue coadministrada con stavudina en pacientes coinfectados con HIV/VCH (ver Farmacología clínica: Interacciones medicamentosas), ha ocurrido descompensación hepática (algunas veces fatal) en pacientes

IF-2017-18707178-AR
GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULLES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



coinfectados con HIV/VCH que reciben terapia antiretroviral de combinación para HIV e interferón y ribavirina. Los pacientes que reciben interferón con o sin ribavirina y stavudina deben ser controlados muy de cerca por los efectos tóxicos asociados con el tratamiento, especialmente la descompensación hepática. La discontinuación de la stavudina debiera ser considerada como médicamente apropiada. La reducción de la dosis o la discontinuación de la interferón, la ribavirina, o ambas, también debiera ser considerada si se observa empeoramiento de la toxicidad clínica, incluyendo la descompensación hepática (p. ej., Child-Pugh >6) (ver la información de prescripción completa para la interferón y la ribavirina).

Síntomas neurológicos: Raras veces se ha reportado debilidad motora en pacientes que reciben terapia de combinación antiretroviral, incluyendo STAVUDINA. La mayoría de estos casos ocurrieron en las condiciones de acidosis láctica. La evolución de la debilidad motora puede mimificar la presentación del síndrome de Guillain-Barré (incluyendo la insuficiencia respiratoria). Los síntomas pueden continuar o empeorar después de la suspensión de la terapia.

La neuropatía periférica, que se manifiesta con adormecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies, ha sido informada en pacientes que reciben terapia con STAVUDINA. La neuropatía periférica ha ocurrido más frecuentemente en pacientes con enfermedad avanzada por HIV, con una historia de neuropatía, o en pacientes que recibieron otros fármacos que han sido asociados con neuropatía, incluyendo didanosina (ver **Reacciones adversas**).

Pancreatitis: Pancreatitis fatal y no fatal han ocurrido cuando la terapia con STAVUDINA fue parte de un régimen de combinación que incluía didanosina, con o sin hidroxurea (hidroxicarbamida), tanto en pacientes sin experiencia como con experiencia de tratamiento, independientemente del grado de inmunosupresión. La combinación de STAVUDINA y didanosina, con o sin hidroxurea (hidroxicarbamida), y cualquier otro agente que sea tóxico al páncreas debiera ser suspendida en pacientes con sospecha de pancreatitis. La reinstauración de STAVUDINA después de un diagnóstico confirmado de pancreatitis debiera ser llevada a cabo con extrema precaución y un control estricto de los pacientes. El nuevo régimen no debiera contener ni didanosina ni hidroxurea (hidroxicarbamida).

PRECAUCIONES:

Redistribución de la grasa corporal:

Redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo la obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (giba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento

As

IF-2017-18707178-APN-DE#ANMAT
GABRIEL SAET
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA



de tamaño de las mamas, y la "aparición cushingoides" han sido observados en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos, no se conocen actualmente. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome de reconstitución inmune:

El síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes tratados con la terapia antirretroviral de combinación, incluyendo STAVUDINA. Durante la fase inicial 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 jirovecii* (PCP), o tuberculosis), las cuales pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Información para pacientes:

Los pacientes deben ser informados acerca de la importancia del reconocimiento temprano de los síntomas de hiperlactatemia sintomática o síndrome de acidosis láctica, el cual incluye pérdida de peso inesperada, malestar abdominal, náusea, vómitos, fatiga, disnea y debilidad motora. Los pacientes en quienes se desarrollan estos síntomas deben buscar atención médica inmediatamente. Puede requerirse la suspensión de la terapia con STAVUDINA.

Se les deberá informar a los pacientes que una toxicidad importante del STAVUDINA es la neuropatía periférica. Los pacientes deberán tener conocimiento que la neuropatía periférica se manifiesta con adormecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies y que estos síntomas deberán informárseles a sus médicos. Se les deberá asesorar a los pacientes en cuanto a que la neuropatía periférica ocurre con mayor frecuencia en aquellos pacientes que tienen enfermedad avanzada del HIV o que tienen antecedentes de neuropatía periférica, y que podrá requerirse la modificación de la dosis y/o la suspensión del uso de STAVUDINA si llegara a desarrollarse la toxicidad.


SERGIO L. SAEZ
FARMACIÓLOGO
IF-2017-18707178-A
MICHOSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



Las personas encargadas de niños que están recibiendo terapia con STAVUDINA deben ser instruidas para detectar y reportar neuropatía periférica.

Los pacientes deben ser informados que cuando STAVUDINA es usado en combinación con otros agentes con toxicidad similar, la incidencia de eventos adversos puede ser mayor que cuando STAVUDINA se usa solo. Puede ocurrir un riesgo incrementado de pancreatitis, el cual puede ser fatal, en pacientes tratados con la combinación de STAVUDINA y didanosina, con o sin hidroxiurea (hidroxicarbamida). Los pacientes tratados con esta combinación deberían ser observados de cerca para detectar síntomas de pancreatitis. Puede ocurrir un riesgo incrementado de hepatotoxicidad, el cual puede ser fatal, en pacientes tratados con STAVUDINA en combinación con didanosina e hidroxiurea (hidroxicarbamida). Esta combinación debe ser evitada.

Se les deberá informar a los pacientes que STAVUDINA no es una cura para la infección con HIV, y que pueden continuar adquiriendo enfermedades asociadas a la infección de HIV, incluyendo infecciones oportunistas. Se les deberá aconsejar a los pacientes que permanezcan bajo el cuidado de un médico cuando estén usando STAVUDINA. Se les deberá advertir que la terapia con STAVUDINA no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión del HIV a los demás a través de contacto sexual o contaminación sanguínea. Se les deberá informar a los pacientes que por el momento no se conocen los efectos a largo plazo de STAVUDINA. Se les deberá informar a los pacientes que los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que las madres infectadas con HIV no amamenten a sus recién nacidos para reducir el riesgo de una transmisión posnatal de la infección con HIV.

Los pacientes deben ser informados que la redistribución o acumulación de grasa corporal puede ocurrir en individuos que reciben terapia antiretroviral, y que la causa y los efectos a largo plazo de estas condiciones sobre la salud del paciente aún no son conocidos.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la importancia de la adhesión a cualquier régimen antiretroviral, incluyendo aquellos que contienen STAVUDINA.

Se debe advertir al paciente que la ingesta del alcohol puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos severos mientras toma stavudina, por lo tanto evitar el consumo de las bebidas alcohólicas durante el tratamiento con stavudina.

Interacciones medicamentosas (ver Farmacología clínica):

Zidovudina inhibe competitivamente la fosforilación intracelular de la stavudina. Por lo tanto, el uso de la zidovudina en combinación con STAVUDINA debe ser evitado. Datos *in vitro* indican que la fosforilación de la stavudina también es inhibida a concentraciones relevantes por la

AS

GABRIEL SAEZ
#ANMAT
M.C. 17813
MICROQUIE ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



doxorubicina y ribavirina. Se desconoce el significado clínico de estas interacciones *in vitro*; por lo tanto, el uso concomitante de stavudina con cualquiera de estas drogas se debe emprender con precaución (*ver Advertencias*).

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

En estudios de dos años sobre carcinogenicidad en ratones y ratas, stavudina fue no-carcinogénica a dosis que produjeron exposiciones (ABC) 39 y 168 veces, respectivamente, a las exposiciones humanas con la dosis clínica recomendada. Ocurrieron tumores hepáticos benignos y malignos en ratones y ratas, así como tumores malignos de la vejiga urinaria en ratas machos a niveles de exposición de 250 (ratones) y 732 (ratas) veces la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

Stavudina no fue mutagénica en la mutación inversa *E. coli* de Ames, ni en los ensayos sobre mutación de genes de células mamíferas CHO/HGPRT, con y sin activación metabólica. Stavudina produjo resultados positivos en los ensayos *in vitro* sobre clastogénesis linfocítica humana y sobre fibroblastos de ratón, y en la prueba *in vivo* de micronúcleo de ratón. En los ensayos *in vitro*, stavudina elevó la frecuencia de aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos (concentraciones de 25 a 250 µg/mL, sin activación metabólica) e incrementó la frecuencia de focos transformados en células fibroblastos (concentraciones de 25 a 2500 µg/mL, con y sin activación metabólica). En el ensayo *in vivo* de micronúcleo, stavudina fue clastogénico en las células de la médula ósea después de una administración oral de stavudina a ratones, con dosis de 600 a 2000 mg/kg/día durante 3 días. No fue observada evidencia alguna de fertilidad deteriorada en ratas con exposiciones (basado en Cmáx.) hasta de 216 veces aquellas observadas después de una dosis clínica de 1 mg/kg/día.

Embarazo

• Embarazo Categoría C: Estudios sobre reproducción han sido llevados a cabo en ratas y conejos con exposiciones (basadas en Cmáx.) hasta de 399 y 183 veces, respectivamente, a aquello visto en una dosificación clínica de 1 mg/kg/día, y han revelado ninguna evidencia de teratogenicidad. La incidencia en los fetos de una variación esquelética común, sin dosificación u osificación incompleta del esternón, fue incrementada en ratas a 399 veces la exposición humana, mientras que no fue observado efecto alguno a 216 veces la exposición humana. Fue notada una leve pérdida posimplantación a 216 veces la exposición humana, y ningún efecto notado en aproximadamente 135 veces la exposición humana. Un incremento en la mortalidad neonatal temprana en ratas (del nacimiento hasta 4 días de edad) ocurrió a 399 veces la exposición

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
MESA DE ENTRADAS
A.N.M.A.T.
MENDOZA, ARGENTINA
IF-2017-18707178-AP/2017



mg/kg/día, en combinación con didanosina y nelfinavir desde el nacimiento hasta 4 semanas de edad.

La farmacocinética de la stavudina ha sido evaluada en 25 pacientes pediátricos infectados con HIV en un rango de edad de 5 semanas a 15 años y con peso de 2 a 43 kg después de la administración I.V. u oral después de dosis únicas y regímenes de dos veces al día y en 30 recién nacidos expuestos o infectados en un rango de edad del nacimiento a 4 semanas después de la administración oral de regímenes de dos veces al día.

Uso geriátrico: Los estudios clínicos de STAVUDINA no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 o más años de edad para determinar si ellos responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes. Una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores a los efectos de STAVUDINA no puede ser descartada.

En un Programa de Acceso Expandido a la monoterapia para pacientes con infección avanzada por VIH, la neuropatía periférica y los síntomas neuropáticos periféricos fueron observados en 15 de 40 (38%) pacientes ancianos que recibieron 40 mg dos veces al día y en 8 de 51 (16%) pacientes ancianos que recibieron 20 mg dos veces al día. De aproximadamente los 12 000 pacientes registrados en el Programa de Acceso Expandido, la neuropatía periférica se desarrolló en 24% de los pacientes recibiendo 40 mg dos veces al día y 19% de los pacientes recibiendo 20 mg dos veces al día. Los pacientes ancianos debieran ser controlados muy de cerca para signos y síntomas de neuropatía periférica.

Se sabe que STAVUDINA es substancialmente excretado por los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que los pacientes ancianos probablemente tienen una función renal disminuida, puede ser útil controlar la función renal. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con alteración de la función renal.

REACCIONES ADVERSAS

Adultos: Acidosis láctica fatal ha ocurrido en pacientes tratados con STAVUDINA en combinación con otros agentes antiretrovirales. Los pacientes con sospecha de acidosis láctica deben suspender, inmediatamente, la terapia con STAVUDINA.

La discontinuación permanente de la terapia con STAVUDINA debe ser considerada en aquellos pacientes con acidosis láctica confirmada.

IF-2017-18707178-ANMAT
MICROSOFT ARGENTINA S.A. de P.C.I.A.



La terapia con STAVUDINA raras veces ha sido asociada con debilidad motora, ocurriendo predominantemente en las condiciones de acidosis láctica. Si se desarrolla debilidad motora, STAVUDINA debe ser descontinuada.

La terapia con STAVUDINA también ha sido asociada con la neuropatía sensorial periférica, la cual puede ser severa, está relacionada con la dosis, y ocurre más frecuentemente en pacientes que están siendo tratados con otros medicamentos que han sido asociados con neuropatía (incluyendo didanosina), en pacientes con infección por HIV avanzada, o en pacientes quienes previamente han experimentado neuropatía periférica.

Los pacientes deberán monitorearse en cuanto al desarrollo de una neuropatía, la cual usualmente se manifiesta con entumecimiento, hormigueo o dolor en los pies y las manos. La neuropatía periférica relacionada a stavudina puede resolverse si es descontinuada prontamente la terapia. En algunos casos, los síntomas pueden empeorarse temporalmente después de la suspensión de la terapia. Si los síntomas se resuelven completamente, los pacientes pueden tolerar la reanudación del tratamiento a la mitad de la dosis. Si ocurre neuropatía después de reiniciar el medicamento, debe considerarse la discontinuación de STAVUDINA. Cuando STAVUDINA es usado en combinación con otros agentes que tienen toxicidades similares, la incidencia de los eventos adversos puede ser mayor que cuando se usa solamente STAVUDINA. La pancreatitis, la neuropatía periférica y las anormalidades de la función del hígado ocurren más frecuentemente en pacientes tratados con la combinación de STAVUDINA y didanosina, con o sin hidroxiurea (hidroxicarbamida). La pancreatitis fatal y la hepatotoxicidad pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes tratados con STAVUDIN en combinación con didanosina e hidroxiurea (hidroxicarbamida).

En el Tabla 1 se proporcionan eventos clínicos adversos seleccionados que ocurrieron en pacientes adultos que recibieron STAVUDINA en un estudio AI455-019^o monoterapia controlado.

Efectos adversos	Stavudina	Zidovudina
	40 mg 2 veces/día (n=412)	200 mg 3 veces/día (n=402)
Cefalea	54%	49%
Diarrea	50	44
Síntomas neurológicos periféricos	52	39
Prurito	40	35
Náuseas y Vómitos	39	44

Fue observada pancreatitis en 3 de los 412 pacientes adultos que recibieron Stavudina en monoterapia controlado.

IF-2017-18707
MARIEL SAEZ
DIRECTOR GENERAL
M.N. 12813
MICROBULS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



a Cualquier severidad, independientemente de la relación con la droga del estudio

b La duración media de la terapia con stavudina= 79 semanas; la duración media de la terapia con zidovudina= 53 semanas

En Tabla 2 se proporcionan los eventos clínicos adversos seleccionados que ocurrieron en pacientes adultos ingenuos a los antiretrovirales y que recibieron STAVUDINA, en dos estudios de fármacos combinados.

Efectos adversos	Por ciento (%)			
	START 1 ^a		START 2 ^b	
	A	B	C	D
Náusea	43	63	53	67
Diarrea	34	16	45	39
Cefalea	25	26	46	37
Prurito	18	13	30	18
Vómitos	18	33	30	35
Síntomas neurológicos periféricos/ Neuropatía	8	7	21	10

A: STAVUDINA + Lamivudina + Indinavir (n=100)^c

B: Zidovudina + Lamivudina + Indinavir (n=102)

C: STAVUDINA + Didanosina + Indinavir (n=102)^c

D: Zidovudina + Lamivudina + Indinavir (n=103)

a: Cualquier severidad, independientemente de la relación con el régimen del estudio

b: START 2 comparó dos regímenes de combinación triple en 205 pacientes ingenuos de tratamiento. Los pacientes recibieron STAVUDINA (40 mg dos veces al día) más didanosina más indinavir o zidovudina más lamivudina más indinavir

c: La duración de la terapia con STAVUDINA fue de 48 semanas.

La pancreatitis resultante en muerte fue observada en pacientes tratados con STAVUDINA más didanosina, con o sin hidroxíurea (hidroxicarbamida), en estudios clínicos controlados y en informes del producto postcomercializado.

En la Tabla 3 se dan las anormalidades seleccionadas de laboratorio que fueron informadas en el estudio monoterapia controlada

Tabla 3. Anormalidades seleccionadas de laboratorio en adultos en el Estudio AI455-019^{a,b}

Parámetros	Stavudina	Zidovudina
	40 mg 2 veces/día (n=412)	200 mg 3 veces/día (n=402)
AST (SGOT) (> 5,0 x ULN)	11%	10%
ALT (SGPT) (> 5,0 x ULN)	13	11
Amilasa (≥ 1,4 x ULN)	14	13

a: Datos presentados para los pacientes para los que se realizaron evaluaciones de laboratorio

b: Duración media de terapia con STAVUDINA: 79 semanas

c: Duración media de terapia con Zidovudina: 53 semanas

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

(Handwritten signature)
GABRIEL SAEZ
 IF-2017-18707-LENDOP/PRM#ANMAT
 M.N. 2813
 MICROBULAS ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.A.

IF-2017-18707-LENDOP/PRM#ANMAT
 M.N. 2813
 MICROBULAS ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.A.

(Handwritten mark)



Parámetros	Por ciento (%)			
	START 1 ^a		START 2 ^b	
	A	B	C	D
Bilirubina (> 2,6 x ULN)	7	6	16	8
AST (SGOT) (> 5,0 x ULN)	5	2	7	7
ALT (SGPT) (> 5,0 x ULN)	6	2	8	5
GGT (> 5 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 de la normalidad

Tabla 5. Anormalidades seleccionadas de laboratorio en START 1 y START 2 (Todos los grados)

Parámetros	Por ciento (%)			
	START 1 ^a		START 2 ^b	
	A	B	C	D
Bilirubina (> 2,6 x ULN)	65	60	68	55
AST (SGOT) (> 5,0 x ULN)	42	20	53	20
ALT (SGPT) (> 5,0 x ULN)	40	20	50	18
GGT (> 5 x ULN)	15	8	28	12
Lipasa (> 2 x ULN)	27	12	26	19
Amilasa (> 2 x ULN)	21	19	31	17

Observado durante la práctica clínica:

Los siguientes eventos han sido notificados luego de aprobado el producto de STAVUDINA. Debido a que son informados voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no pueden hacerse estimados de frecuencia. Estos eventos han sido escogidos para su inclusión debido a su seriedad, frecuencia de informe, conexión causal a STAVUDINA o una combinación de estos factores.

- Cuerpo como un todo: Dolor abdominal, reacción alérgica, escalofríos/ fiebre y redistribución/acumulación de la grasa corporal
- Desórdenes digestivos: Anorexia.
- Trastornos de glándulas exocrinas: Pancreatitis, incluyendo los casos fatales
- Desórdenes hematológicos: Anemia, leucopenia, trombocitopenia y macrocitosis.
- Hígado: Hiperlactatemia sintomática/acidosis láctica y esteatosis hepática, hepatitis e insuficiencia hepática.
- Desórdenes metabólicos: Diabetes mellitus e hiperglucemia.
- Musculoesquelético: Mialgia.



GABRIEL SAEZ
IF-2017-18707
MESA DE ENTRADAS#ANMAT
M. N. 12813
MICROSIGLOS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



- Sistema nervioso: Insomnio, debilidad motora severa (reportada muy a menudo en condiciones de acidosis láctica)

Pacientes pediátricos

Las reacciones adversas y las anormalidades graves de laboratorio en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta la adolescencia fueron similares en tipo y frecuencia a las observadas en pacientes adultos (ver PRECAUCIONES: Uso Pediátrico).

Sobredosis

La experiencia con adultos tratados con 12 a 24 veces la dosis recomendada, no reveló ninguna toxicidad aguda. Las complicaciones de una sobredosificación crónica incluyen neuropatía periférica y toxicidad hepática. Stavudina puede removerse por medio de hemodiálisis; la eliminación media \pm DE con hemodiálisis de la estavudina es de 120 ± 18 mL/min. No ha sido estudiado todavía si 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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-2247/6666

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

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Conservar en lugar seco, protegido de la luz a una temperatura entre 10 y 25°C.

“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Microsules Argentina TE: (03327) 452629 Int. 109 ó llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Presentación

STAVUDINA MICROSULES: Envases con 30, 40, 60 y 90 cápsulas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.462

Director Técnico: Saez, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2017-1870718-2017-PM#ANMAT



Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) – Provincia de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Elaboración: Santa Rosa 3775, B1644BVF, San Fernando, Pcia. de Bs. As.

Fecha última revisión:

GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
E.N. 1248
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2017-18707178-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18707178-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 31 de Agosto de 2017

Referencia: 9492-16-0 Prospectos Certificado N°52462

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.31 11:54:09 -03'00'

Analia Claudia Sabbatini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.31 11:54:10 -03'00'



Proyecto de Prospecto para paciente

Industria Argentina

STAVUDINA MICROSULES STAVUDINA 20 mg – 30 mg – 40 mg

Cápsulas duras

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada cápsula contiene:

STAVUDINA MICROSULES 20 mg

STAVUDINA 20 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 40 mg, Glicolato de almidón sódico 7,5 mg, Estearato de magnesio 1 mg, Lactosa anhidra c.s.p. 190 mg.

STAVUDINA MICROSULES 30 mg

STAVUDINA 30 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 60 mg, Glicolato de almidón sódico 11,25 mg, Estearato de magnesio 1,5 mg, Lactosa anhidra c.s.p. 285 mg

STAVUDINA MICROSULES 40 mg

STAVUDINA 40 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 80 mg, Glicolato de almidón sódico 15 mg, Estearato de magnesio 2 mg, Lactosa anhidra c.s.p. 380 mg.

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

IF-2017-18705871-APROBADO ANMAT
M. K. 12.13
MICROSULES ARGENTINA
S.A. DE S.O.L.L.A.



Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

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

¿Que es STAVUDINA MICROSULES?

STAVUDINA MISROSULES es un medicamento recetado usado con otros medicamentos contra el VIH para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños y adultos. STAVUDINA pertenece a una clase de fármacos llamados análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) que reduce la carga viral del VIH y la mantiene a un bajo nivel. También produce un incremento del recuento de células CD4. Estas células CD4 juegan un papel importante en el mantenimiento de un sistema inmune sano para ayudar a luchar contra la infección.

STAVUDINA no curará su infección por el VIH.

En la actualidad no hay cura para la infección por el VIH. Incluso mientras esté tomando STAVUDINA, usted puede seguir teniendo enfermedades relacionadas con el VIH, incluyendo infecciones con otros microorganismos productores de enfermedades. Continúe viendo a su médico regularmente e informe de cualquier problema que le ocurra.

Mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Existe poca información sobre el uso de STAVUDINA a largo plazo.

¿Quién no debe tomar STAVUDINA MICROSULES?

No tome STAVUDINA si:

IF-2017-18705871-APROBADA ANMAT
MESA DE ENTRADAS
M.N. 12013
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



- Si es alérgicos a la STAVUDINA o a cualquiera de los ingredientes del medicamento indicados en su composición.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar STAVUDINA MICROSULES.

Antes de iniciar el tratamiento con STAVUDINA, debe informar a su médico:

- si padece enfermedad renal o enfermedad hepática (como hepatitis)
- si ha tenido neuropatía periférica (entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos)
- si ha padecido pancreatitis (inflamación del páncreas).

STAVUDINA puede provocar algunas veces un efecto indeseable fatal llamado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado. Esta afección normalmente no aparece hasta pocos meses después del inicio del tratamiento. Este raro pero muy grave efecto indeseable ocurre más a menudo en mujeres, particularmente si tienen sobrepeso. Además, se han observado raramente casos de fallo hepático/fallo renal o hepatitis fatal.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para control de la función hepática.

Debe consultar con su médico si aparecen los siguientes síntomas:

- entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos (esto podría indicar el inicio de una neuropatía periférica, un efecto indeseable de tipo nervioso), debilidad muscular
- dolor abdominal, náuseas o vómitos
- respiración profunda rápida, somnolencia (que podrían ser indicativos de pancreatitis, alteraciones hepáticas como hepatitis o acidosis láctica).

IF-2017-18705871-ACORDADO ANMAT



En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Durante el tratamiento con STAVUDINA a menudo se produce una pérdida gradual de grasa subcutánea (grasa que se encuentra por debajo de la piel), que es más notable en la cara y en las piernas y brazos. Contacte con su médico si nota tales cambios.

Problemas óseos

Algunos pacientes que reciben STAVUDINA pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la

GABRIEL G. VEZ
IF-2017-18705871-APN-DP/MS-S-AMAT
MENDOZA ARGENTINA
S.A. 2018

osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Conducción y uso de máquinas

STAVUDINA puede producir mareos y somnolencia.

Si nota cualquiera de estos efectos, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

STAVUDINA contiene lactosa

Estas cápsulas contienen lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

¿Cómo debo tomar este medicamento?

Su médico determinará su dosis (la cantidad en cada cápsula) en función de su peso corporal, su función renal y hepática y cualquier efecto adverso que pueda haber tenido con otros medicamentos. Tome STAVUDINA exactamente como se le indique, generalmente en dos tomas diarias. Trate de no omitir una dosis, pero si lo hace, tómela tan pronto como sea posible. Si es casi la hora de la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y continúe con su horario de dosificación regular. STAVUDINA MIOCROSULES puede tomarse con o sin alimentos.

Si tiene un problema de riñón: Si sus riñones no funcionan correctamente, su médico puede controlar su función renal mientras toma STAVUDINA y ajustar la dosis según sus necesidades.

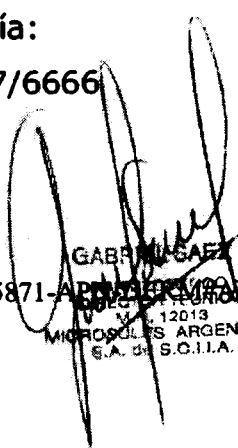
Si toma demasiada STAVUDINA

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Otros medicamentos y STAVUDINA



GABRIEL GAZZ
IF-2017-18705871-APN/2018/ANMAT
12013
MIOCROSULES ARGENTINA
S.A. S.C.I.A.



No tome zidovudine (AZT) mientras toma STAVUDINA, porque AZT puede interferir con las acciones de STAVUDINA. Los productos que contienen AZT incluyen Combivir®, Retrovir® y Trizivir®.

Si está tomando ribavirina o interferón, es posible que su médico necesite vigilar su terapia más de cerca o puede considerar un cambio en su terapia.

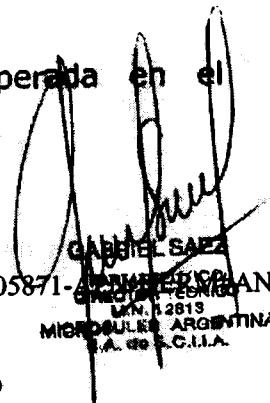
Informe a su médico acerca de cualquier otro medicamento, vitamina, suplemento dietario que esté tomando.

Embarazo y lactancia

- No se sabe si STAVUDINA puede dañar al feto humano. Las mujeres embarazadas han experimentado efectos adversos graves al tomar stavudina en combinación con didanosina y otros medicamentos contra el VIH. Informe a su médico si queda embarazada o planea quedar embarazada mientras está tomando STAVUDINA.
- Debido a que los estudios han demostrado que STAVUDINA pasa a la leche materna de los animales puede que también pase a la leche materna. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten para reducir el riesgo de transmitir la infección por VIH a sus bebés y el potencial de reacciones adversas graves en lactantes. Por lo tanto, no amamante a un bebé mientras esté tomando STAVUDINA MICROSULES.

Qué efectos adversos puede causar STAVUDINA MICROSULES

- Se ha reportado acidosis láctica, aumento severo del ácido láctico en la sangre, aumento severo del hígado, incluyendo inflamación (dolor e hinchazón) del hígado, e insuficiencia hepática, que puede causar muerte, en pacientes que toman STAVUDINA. Los síntomas de la acidosis láctica pueden incluir:
 - náusea, vómito o incomodidad inusual o inesperada en el estómago;
 - sentirse muy débil y cansado;
 - dificultad para respirar;



GABRIEL SAIZ
Médico de Entradas
A.N.M.A.T.

IF-2017-18705871-
M. N. 12813
MICHOULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.





- debilidad en brazos y piernas.

Si nota estos síntomas o si su condición médica ha cambiado de repente, deje de tomar STAVUDINA y llame a su médico de inmediato. La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un hospital. Las mujeres (incluidas las mujeres embarazadas), los pacientes con sobrepeso y aquellos que han tenido un tratamiento prolongado con medicamentos nucleósidos son más propensos a desarrollar acidosis láctica. La combinación de STAVUDINA, didanosina e hidroxiurea puede aumentar su riesgo de daño hepático, que puede causar la muerte. Esta combinación debe evitarse. Su médico debe monitorear de cerca su función hepática si está tomando esta combinación o si está tomando STAVUDINA y tiene antecedentes de consumo excesivo de alcohol o de una condición hepática.

- La neuropatía periférica es un trastorno nervioso de manos y pies. Si no se reconoce prontamente, este trastorno puede empeorar. Infórmele de inmediato a su médico si usted o un niño que está tomando STAVUDINA continúan con entumecimiento, hormigueo, ardor o dolor en los pies y / o manos. Un niño puede no reconocer estos síntomas o saber que le dice que sus pies o manos están entumecidos, ardor, hormigueo o dolor. Pídale al médico de su hijo instrucciones sobre cómo averiguar si su niño desarrolla neuropatía periférica.

Informe a su médico si usted o un niño que tomó STAVUDINA alguna vez ha tenido neuropatía periférica, porque esta afección ocurre más a menudo en pacientes que lo han tenido previamente. La neuropatía periférica también es más probable que ocurra en pacientes que toman fármacos que afectan a los nervios y en pacientes con enfermedad avanzada por VIH, pero puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad. Si desarrolla neuropatía periférica, es posible que su médico le diga que deje de tomar STAVUDINA MICROSULES. En algunos casos, los síntomas empeoran por un corto tiempo antes de

IF-2017-18705871-APN
FARMACIA POLITICO
DIRECCION TECNICO
N.º 12813
MICROBUSES ARGENTINA
S.A. De S.C.I.A.



mejorar. Una vez que los síntomas de la neuropatía periférica desaparezcan por completo, STAVUDINA se puede iniciar de nuevo a una dosis más baja.

- La pancreatitis es una inflamación peligrosa del páncreas. Puede causar la muerte. Informe de inmediato a su médico si presenta dolor de estómago, náuseas o vómitos. Estos pueden ser signos de pancreatitis. Informe a su médico si alguna vez ha tenido pancreatitis, bebe con regularidad bebidas alcohólicas o tiene cálculos biliares. La pancreatitis ocurre más a menudo en pacientes con estas condiciones. También es más probable en personas con una enfermedad avanzada del VIH, pero puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad. La combinación de STAVUDINA y didanosina, con o sin hidroxiurea, puede aumentar el riesgo de pancreatitis.

Las personas que toman STAVUDINA junto con otros medicamentos que pueden causar efectos secundarios similares pueden tener una mayor probabilidad de desarrollar estos efectos adversos que si tomaron STAVUDINA solo.

Otros efectos adverso:

Además de la neuropatía periférica, los efectos adversos más frecuentes observados en los estudios de adultos que tomaron la dosis recomendada de STAVUDINA fueron dolor de cabeza, diarrea, erupción cutánea, náuseas y vómitos. Otros efectos adversos pueden incluir dolor abdominal, dolor muscular, insomnio, pérdida de apetito, escalofríos o fiebre, reacciones alérgicas, trastornos de la sangre y niveles elevados de azúcar en la sangre (hiperglucemia o diabetes).

Se han observado cambios en la grasa corporal en algunos pacientes que reciben terapia antirretroviral. Estos cambios pueden incluir aumento de la cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("búfalo joroba"), mama y alrededor del tronco. También puede ocurrir pérdida de grasa de las piernas, los brazos y la cara. La causa y los efectos a largo plazo de estas condiciones sobre la salud no se conocen en este momento.

IF-2017-18705871-APN/DERM#ANMAT
GABRIEL CAEZ

página 8 de 9

FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
C.A.N. 1243
MIGRACIONES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



Infórmele a su médico si tiene algún efecto adverso que le moleste o que no desaparezca.

"Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Microsules Argentina TE: (03327) 452629 Int. 109 ó llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Conservar en lugar seco, protegido de la luz a una temperatura entre 10 y 25°C.

Presentación

STAVUDINA MICROSULES: Envases con 30, 40, 60 y 90 cápsulas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.462

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) – Provincia de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Elaboración: Santa Rosa 3775, B1644BVF, San Fernando, Pcia. de Bs. As.

Fecha última revisión:

IF-2017-18705871-ANMAT
MICROSULES ARGENTINA
S.C. de S.C.I.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18705871-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 31 de Agosto de 2017

Referencia: 9492-16-0 Inf. para el paciente Certificado N°52462

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.31 11:48:39 -0300'

Analia Claudia Sabatini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.31 11:48:40 -0300'