

LAZINEVIR®

LAMIVUDINA 150 mg

ZIDOVUDINA 300 mg

NEVIRAPINA 200 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina..... 150,0 mg
Zidovudina..... 300,0 mg
Nevirapina..... 200,0 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 120,0 mg; Croscarmelosa sódica 50,0 mg; Talco 42, 1 mg; PVP K 30 50,0 mg; Almidón de maíz 80,0 mg; Estearato de magnesio 10,0 mg; Methocel E 5 PR 14,1 mg; Polietilenglicol 8000 5,8 mg; Dióxido de titánio 6,4 mg; Propilparabeno 0,3 mg;Cloruro de metileno 0,3 mg; Kollidon VA-64 1,6 mg.

Vía de administración: Oral

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Lazinevir® es un INNTD del VIH-1. La nevirapina es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa del VIH-1, pero no tiene un efecto inhibidor biológico significativo sobre la transcriptasa inversa del VIH-2 y sobre las polimerasas de ADN eucarióticas α, β, y γ o δ.

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

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

Actividad antiviral in vitro

Nevirapina: La nevirapina tuvo actividad antiviral *in vitro* frente a aislados de VIH-1 del grupo M de los clados A, B, C, D, F, G y H, y formas recombinantes circulares (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG y CRF12_BF replicadas en células de renales embrionarias humanas de la línea 293. Se obtienen valores de EC50 similares en células monoclonales de sangre periférica, macrófagos humanos de línea celular linfoblastoide. La nevirapina no tuvo actividad antiviral en cultivos de macrófagos aislados de VIH-1 del grupo O o aislados de VIH-2. La nevirapina en combinación con efavirenz mostró una fuerte actividad antagónica anti-VIH-1 *in vitro* y fue aditiva al antagonismo del inhibidor de la proteasa ritonavir o el inhibidor de la fusión enfuvirtida. La nevirapina mostró actividad anti-VIH-1 de aditiva a sinérgica en combinación con los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir, y los nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTIs) abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir. La actividad anti-VIH-1 de nevirapina fue antagonizada por el medicamento anti-VHB adofovir y por el medicamento anti-VIH-1 in vitro, rilpivirina. Lamivudina: La lamivudina tiene actividad inhibitoria selectiva contra la replicación de VIH-1 y VIH-2 *in vitro*. La lamivudina también es activa contra los aislamientos clínicos del VIH resistentes a la zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* en plasma de VIH-1 y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina y nevirapina). Zidovudina: Tiene actividad inhibitoria selectiva contra la replicación de VIH-1 y VIH-2 *in vitro*. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina e interónarí nfa).

Resistencia

Nevirapina: Los aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida (100-250 veces) a la nevirapina emergieron en cultivos celulares. El análisis genotípico mostró mutaciones en el gen de VIH-1 RT Y181C y/o V106A dependiendo de la cepa de virus y la línea celular empleada. El tiempo hasta la aparición de la resistencia a la nevirapina en el cultivo celular no se modificó cuando la selección incluyó nevirapina en combinación con varios otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNTI). El análisis genotípico de aislamientos de pacientes sin tratamiento antirretroviral que experimentaron falta virológica que recibieron nevirapina una vez al día o dos veces al día en combinación con lamivudina y estavudina durante 48 semanas mostró que los aislamientos de 8/25 y 23/46 pacientes, respectivamente, contenían una o más de las siguientes sustituciones asociadas a la resistencia INNTY: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L y M230L.

Lamivudina: La resistencia del VIH-1 a la lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido M184V cerca del sitio activo de la transcriptasa inversa viral (RT). Esta variante surge tanto *in vitro* como en pacientes infectados por VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que contiene lamivudina. Los estudios de resistencia en pacientes con lamivudina muy reducida a la lamivudina y muestran una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Los datos *in vitro* tienden a sugerir que la continuidad de la lamivudina en el régimen antirretroviral a pesar del desarrollo de M184V podría proporcionar una actividad antirretroviral residual (probablemente a través de un deterioro viral). La relevancia clínica de estos hallazgos no está establecida. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y excluyen cualquier conclusión confiable en el campo. En cualquier caso, la iniciación del tratamiento con INTI activos siempre debe ser preferible al mantenimiento de la terapia con lamivudina. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento con lamivudina a pesar de la aparición de la mutación M184V solo en los casos en que no haya otros INNTIs activos disponibles. Zidovudina: Los estudios *in vitro* indican que los aislamientos de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando simultáneamente adquieren resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la relevancia clínica de tales hallazgos sigue sin estar bien definida.

Resistencia cruzada

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

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Nevirapina: Se absorbe fácilmente (> 90%) después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta en adultos sanos después de la administración de una dosis única fue de 93 ± 9% (SD media) para un comprimido de 50 mg. Las concentraciones máximas de nevirapina en plasma de 2 ± 0,4 µg/ml (7,5 µM) se alcanzaron a las 4 horas después de una dosis única de 200 mg. Después de las dosis múltiples, las concentraciones máximas de nevirapina parecen aumentar linealmente en el rango de dosis de 200 a 400 mg/día. Los datos reportados en la literatura de pacientes infectados con VIH sugieren una C_{max} en estado estable de 5,74 µg/ml (5,00-7,44) y una C_{min} de 3,73 µg/ml (3,20-5,06) con un AUC de 109,0 h * µg/ml (96,0-143,5) en pacientes que tomaron 200 mg de nevirapina dos veces al día. Otros datos publicados apoyan estas conclusiones. La eficacia a largo plazo parece ser más probable en pacientes con niveles mínimos de nevirapina superiores a 3,5 µg/ml. Lamivudina: La lamivudina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad de la lamivudina oral en adultos es normalmente entre 80-85%. Zidovudina: La zidovudina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad de la zidovudina oral en adultos es normalmente entre 60-70%.

Distribución

Nevirapina: La nevirapina es lipofíla y es esencialmente no ionizada a pH fisiológico. Después de la administración intravenosa a adultos sanos, el volumen de distribución (Vdss) de nevirapina fue de 1,21 ± 0,09 l/kg, lo que sugiere que la nevirapina está ampliamente distribuida en humanos. La nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y se encuentra en el leche materna. La unión a proteínas plasmáticas es del 60% en el rango de concentración plasmática de 1-10 µg/ml. Las concentraciones de nevirapina en el líquido cefalorraquídeo humano fueron del 45% (± 5%) de las concentraciones en plasma; esta relación es aproximadamente igual a la de la proteína plasmática. La nevirapina se encuentra en la leche materna. La lamivudina muestra una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática albúmina (<36% de albúmina sérica *in vitro*).

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

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

Se ha demostrado que la nevirapina es un inductor de las enzimas metabólicas del citocromo P450 hepático. La farmacocinética de la autoinducción se caracteriza por un aumento de aproximadamente 1,5 a 2 veces el aclaramiento oral aparente de nevirapina a medida que el tratamiento continúa desde una dosis única hasta dos a cuatro semanas de dosis con 200-400 mg/día. La autoinducción también produce una disminución correspondiente en la vida media de la fase terminal de nevirapina en plasma de aproximadamente 45 horas (dosis única) a aproximadamente 29-30 horas después de una dosis múltiple con 200-400 mg/día.

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

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

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

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

EFFECTOS ESPECIALES

Nevirapina:

Género y pacientes ancianos
Las pacientes femeninas mostraron una eliminación de nevirapina un 13,8% más baja que los pacientes masculinos. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Dado que el peso corporal no el índice de masa corporal (IMC) tuvieron influencia sobre el aclaramiento de nevirapina, el efecto del género no puede explicarse por el tamaño corporal. La farmacocinética de nevirapina en adultos infectados con VIH-1 no parece cambiar con la edad (por ejemplo, 19 a 68 años) o raza (negra, hispana o caucásica). La nevirapina no se ha investigado específicamente en pacientes mayores de 65 años.

Lamivudina y zidovudina:

Embarazo

La farmacocinética de lamivudina y zidovudina fue similar a la de las mujeres no embarazadas. **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

Administración

La vía de administración de Lazinevir® es oral.

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

Los comprimidos de Lazinevir® se encuentran en un comprimido de Lazinevir® dos veces al día (dos comprimidos de Lazinevir® a diario).

Puede producirse una sobrexposición farmacocinética de zidovudina, por lo que se debe garantizar estrecha vigilancia a los pacientes bajo tratamiento con Lazinevir®. Los comprimidos de Lazinevir® no deben utilizarse en niños que pesen menos de 50 kg, ya que la dosis no puede ajustarse adecuadamente al peso del niño.

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

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

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

Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal).

La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de nevirapina) no disminuye la incidencia de erupción asociada a nevirapina, y puede asociarse con un aumento en la incidencia y severidad de la erupción durante las primeras 6 semanas de Terapia con nevirapina. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar reacciones cutáneas graves; incluyendo el incumplimiento de la dosis inicial de 200 mg al día durante el régimen de mantenimiento y un largo retraso entre los síntomas iniciales y la consulta médica. Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar erupción, ya sea con o sin síntomas sistémicos. Se debe informar a los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad (caracterizada por erupción con síntomas constitucionales, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal). La administración de nevirapina por encima de la dosis recomendada podría aumentar la frecuencia y la gravedad de las reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentan reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. Se ha observado un aumento de la frecuencia de prednisona (40 mg

	estudio de fase Ila en pacientes infectados por VIH han mostrado una disminución clínicamente no significativa del 20 % de la C ₅₀ del TPV.	
Inhibidores de fusión		
Enfuvirtida	En base a la vía metabólica, no se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre enfuvirtida y zidovudina.	Enfuvirtida y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Maraviroc 300 mg cada día	Maraviroc AUC ↔ 1,01 (0,6-1,55) Maraviroc C ₅₀ ND Maraviroc C ₅₀ ↔ 1,54 (0,94-2,52) comparado con controles históricos. No se midieron las concentraciones de nevirapina, no se prevé ningún efecto.	Maraviroc y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/cobicistat	La interacción no se ha estudiado. Cobicistat, un inhibidor del citocromo P450 3A inhibe significativamente las enzimas hepáticas, así como otras vías metabólicas. Por tanto, la administración conjunta probablemente resultaría en niveles plasmáticos de cobicistat y Lazinevir® alterados.	No se recomienda administrar conjuntamente Lazinevir® con elvitegravir en combinación con cobicistat.
Raltegravir 400 mg dos veces al día	No hay datos clínicos disponibles. Debido a la ruta metabólica de raltegravir, no se esperan interacciones.	Raltegravir y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Antibióticos		
Clarithromicina 500 mg dos veces al día	Clarithromicina AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Clarithromicina C ₅₀ ↓ 0,44(0,30-0,64) Clarithromicina C ₅₀ ↓ 0,77(0,69-0,86) Metabolito 14-OH claritromicina AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH claritromicina C ₅₀ ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH claritromicina C ₅₀ ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapina AUC ↑ 1,26 Nevirapina C ₅₀ ↑ 1,28	La exposición de claritromicina disminuyó significativamente; la exposición del metabolito 14-OH aumentó. Debido a que el metabolito activo de la claritromicina ha reducido la actividad frente al <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> , toda la actividad frente al patógeno puede alterarse. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina, como la azitromicina. Se recomienda una estrecha monitorización de las anomalías hepáticas.
Rifabutin 150 o 300 mg cada día	Rifabutina AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutina C ₅₀ ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutina C ₅₀ ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 1,24 (0,94-1,84) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C ₅₀ ↓ 0,85 (0,78-1,74) Metabolito 25-O-desacetilrifabutina C ₅₀ ↑ 1,29 (0,98-1,68)	No se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos promedio de rifabutina y Lazinevir®. Rifabutina y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la gran variabilidad interpaciente, algunos pacientes pueden experimentar grandes aumentos de la exposición a rifabutina y pueden presentar mayor riesgo de toxicidad por rifabutina. Por lo tanto, debe tenerse precaución en la administración conjunta.
Rifampicina 600 mg cada día	Rifampicina AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicina C ₅₀ ND Rifampicina C ₅₀ ↔ 1,06 (0,91-1,22) Nevirapina AUC ↓ 0,42 Nevirapina C ₅₀ ↓ 0,32 Nevirapina C ₅₀ ↓ 0,50	No se recomienda administrar conjuntamente rifampicina y Lazinevir®. Los médicos que deban tratar pacientes co-infectados de tuberculosis y que utilicen un tratamiento que contenga Lazinevir®, pueden considerar la utilización conjunta de rifabutina en su lugar.
Antifúngicos		
Fluconazol 200 mg cada día	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Fluconazol C ₅₀ ↔ 0,93 (0,86-1,01) Fluconazol C ₅₀ ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapina: exposición ± 100 % en comparación con datos históricos en que nevirapina se administró sola.	Debido al riesgo de mayor exposición a Lazinevir®, debe tenerse precaución si ambos medicamentos se administran simultáneamente y debe monitorizarse a los pacientes cuidadosamente.
Itraconazol 200 mg cada día	Itraconazol AUC ↓ 0,39 Itraconazol C ₅₀ ↓ 0,13 Itraconazol C ₅₀ ↓ 0,62	Debe considerarse un aumento de la dosis de itraconazol cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente.
Ketoconazol 400 mg cada día	Ketoconazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketoconazol C ₅₀ ND Ketoconazol C ₅₀ ↓ 0,56 (0,42-0,73) Nevirapina: niveles plasmáticos: ↑ 1,15-1,28 en comparación con los controles históricos.	No se recomienda administrar conjuntamente ketoconazol y Lazinevir®.
Antivirales para hepatitis B y C crónicas		
Adefovir	Los resultados de estudios <i>in vitro</i> mostraron un antagonismo débil de nevirapina por adefovir, esto no se ha confirmado en ensayos clínicos y no se espera una eficacia reducida. Adefovir no influyó en ninguna de las isoformas CYP habituales conocidas por estar involucradas en el metabolismo de los fármacos en humanos y se excreta renalmente. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Adefovir y Lazinevir® se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis.
Bocoprevir	Bocoprevir se metaboliza parcialmente por el CYP3A4/5. La administración conjunta de bocoprevir con medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición. Las concentraciones plasmáticas valle de bocoprevir disminuyeron cuando se administró con un INNTI con una vía metabólica similar a nevirapina. El resultado clínico de esta reducción observada en la concentración valle de bocoprevir no se ha evaluado directamente.	No se recomienda administrar conjuntamente bocoprevir y Lazinevir®.
Entecavir	Entecavir no es un sustrato, inductor o un inhibidor de los enzimas del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de entecavir, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Entecavir y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
Interferones (interferones pegilados alfa 2a y alfa 2b)	Los interferones no tienen efecto conocido en el CYP 3A4 o 2B6. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Los interferones y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.

Telaprevir	Telaprevir se metaboliza en el hígado por el CYP3A y es un sustrato de la P-glicoproteína. Otros enzimas pueden estar involucrados en el metabolismo. La administración conjunta de telaprevir y medicamentos que inducen el CYP3A y/o P-gp puede disminuir las concentraciones plasmáticas de telaprevir. No se ha realizado un estudio de la interacción farmacológica de telaprevir con nevirapina, sin embargo, los estudios de interacción de telaprevir con un INNTI con una vía metabólica similar a nevirapina mostraron niveles reducidos de ambos. Los resultados de estudios de interacción con efavirenz indican que deben tomarse precauciones cuando se coadministra telaprevir con inductores del P450.	Deben tomarse precauciones cuando se administran conjuntamente telaprevir con nevirapina. Si se administra conjuntamente con Lazinevir®, debe considerarse un ajuste en la dosis de telaprevir.
Telbivudina	Telbivudina no es un sustrato, inductor o un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450). Debido a la vía metabólica de telbivudina, no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante.	Telbivudina y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
ANTIACIDOS		
Cimetidina	Cimetidina: no se observan efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de cimetidina. Nevirapina C ₅₀ ↑ 1,07	Cimetidina y Lazinevir® pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis.
ANTITROMBÓTICOS		
Warfarina	La interacción entre nevirapina y el medicamento antitrombótico warfarina es compleja, con la posibilidad que se produzcan tanto aumentos como disminuciones en el tiempo de coagulación al utilizarse simultáneamente.	Debe garantizarse una monitorización estrecha del nivel de anticoagulación.
ANTICONCEPTIVOS		
Acetato de medroxiprogesterona (MPA) 150 mg cada 3 meses	MPA AUC ↔ MPA C ₅₀ ↔ Nevirapina AUC ↑ 1,20 Nevirapina C ₅₀ 1,20	La administración conjunta con Lazinevir® modificó el efecto supresor de la ovulación de MPA. MPA y nevirapina (un componente de Lazinevir®), pueden administrarse de forma concomitante sin ajustes de dosis.
Etinil-estradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) EE C ₅₀ ND EE C ₅₀ ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción sin mujeres en tratamiento con Lazinevir®. No se han establecido las dosis adecuadas de anticonceptivos hormonales (orales u otras formas de administración) con respecto a la seguridad y eficacia, a excepción del acetato de medroxiprogesterona (MPA) en combinación con nevirapina, un componente de Lazinevir®.
Norelindrona (NET) 1,0 mg cada día	NET AUC ↓ 0,51 (0,70-0,93) NET C ₅₀ ND NET C ₅₀ ↓ 0,84 (0,73-0,97)	Los anticonceptivos orales no deben utilizarse como único método de anticoncepción sin mujeres en tratamiento con Lazinevir®. No se han establecido las dosis adecuadas de anticonceptivos hormonales (orales u otras formas de administración) con respecto a la seguridad y eficacia, a excepción del acetato de medroxiprogesterona (MPA) en combinación con nevirapina, un componente de Lazinevir®.
ANALGÉSICOS/OPIOIDES		
Dosificación de metadona individualizada por paciente	Metadona AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Metadona C ₅₀ ND Metadona C ₅₀ ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Los pacientes en tratamiento con metadona que inicien una terapia con Lazinevir®, deben ser monitorizados en relación a la aparición del síndrome de abstinencia y debe ajustarse la dosis de metadona adecuadamente.
PLANTAS MEDICINALES		
Híperico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Los niveles séricos de nevirapina pueden disminuir por la utilización de preparaciones a base de hierbas medicinales que contienen híperico y Lazinevir®. Si el paciente ya está tomando híperico, deben compararse los niveles de nevirapina y si es posible la carga viral e interrumpir la administración de híperico. Los niveles de nevirapina pueden aumentar al interrumpir la administración de híperico. En caso de ser necesario un ajuste de dosis de nevirapina, se deberá administrar nevirapina, lamivudina y zidovudina como preparaciones separadas. El efecto inductor puede continuar durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con híperico.	No deben administrarse conjuntamente preparaciones a base de hierbas medicinales que contienen híperico y Lazinevir®. Si el paciente ya está tomando híperico, deben compararse los niveles de nevirapina y si es posible la carga viral e interrumpir la administración de híperico. Los niveles de nevirapina pueden aumentar al interrumpir la administración de híperico. En caso de ser necesario un ajuste de dosis de nevirapina, se deberá administrar nevirapina, lamivudina y zidovudina como preparaciones separadas. El efecto inductor puede continuar durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con híperico.

Otra información
Metabolitos de nevirapina: los estudios con microsomas hepáticos humanos indicaron que la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina no está afectada por la presencia de dapsونا, rifabutin, rifampicina y trimetoprima/sulfametoxazol. El ketoconazol y la eritromicina inhibieron significativamente la formación de metabolitos hidroxilados de nevirapina. Zidovudina; La zidovudina se metaboliza principalmente por las enzimas UGT; la administración conjunta de inductores o inhibidores de las enzimas UGT podría alterar la exposición a zidovudina.
Los datos limitados de los ensayos clínicos no indican un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas en relación a la combinación de zidovudina con cotrimoxazol (consulte la información de interacción anterior relacionada con lamivudina y cotrimoxazol), pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir a las dosis utilizadas en la profilaxis. Se ha informado una exacerbación de la anemia debida a la ribavirina cuando la zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH, aunque el mecanismo exacto sigue sin dilucidarse. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un mayor riesgo de anemia.
Se debe considerar la posibilidad de reemplazar la zidovudina en el régimen de TARc si la anemia se ha establecido. Esto sería particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por zidovudina.
El tratamiento concomitante, especialmente el tratamiento agudo, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (p. ej., pentamidina sistémica, dapsونا, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitocina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con zidovudina.
Lamivudina: Se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina está mediada a través de transportadores de cationes orgánicos (OCT); La administración concomitante de lamivudina con inhibidores de OCT o fármacos nefrotóxicos puede aumentar la exposición a la lamivudina.
Lamivudina y zidovudina: No se metabolizan significativamente por las enzimas del citocromo P450 (como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) no inhiben ni inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay poco potencial para las interacciones con los inhibidores de la proteasa antirretroviral, los no nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas P450.
Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos. La siguiente lista no debe considerarse exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.

Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co-administración
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES		
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis.
Didanosina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
Estavudina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Combinación no recomendada.
Estavudina/Zidovudina	El antagonismo <i>in vitro</i> de la actividad anti-VIH entre estavudina y zidovudina puede provocar una disminución en la eficacia de ambos fármacos.	
MEDICAMENTOS ANTINFECIOSOS		
Atovaquona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la transcendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Atovaquona/Zidovudina (750 mg dos veces al día con los alimentos/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑ 33% Atovaquona AUC ↔	
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) / Lamivudina (160 mg / 800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑ 40% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	Lazinevir® no debe administrarse concomitantemente con Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) en pacientes que presentan insuficiencia renal. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se debe evitar.
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Zidovudina	Interacción no estudiada.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
ANTIFÚNGICOS		
Fluconazol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la transcendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad para zidovudina.
Fluconazol/Zidovudina (400 mg una vez al día/ 200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↓ 74% (inhibición UGT)	
ANTICONGULSIVOS		
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Fenobarbital/Zidovudina	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de zidovudina por inducción UGT.	
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Monitorizar las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/Zidovudina	Fenitoína AUC ↑	
Acido valproico/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la transcendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina.
Acido valproico/Zidovudina (250 mg o 500 mg tres veces al día/ 100 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑ 80% (inhibición UGT)	
ANTIHISTAMINICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)		
Ranitidina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis.
Ranitidina/Zidovudina	Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis.
Cimetidina/Zidovudina	Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. La lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	No se recomienda el uso concomitante de lamivudina con cladribina.
OPIOIDES		
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la transcendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad para zidovudina. El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesario la re-evaluación de la metadona
Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg una vez al día/200 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↑ 43% Metadona AUC ↔	
URICOSÚRICOS		
Probenecid/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la transcendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad para zidovudina.
Probenecid/Zidovudina (500 mg cuatro veces al día/2mg/kg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑ 106% (inhibición UGT)	

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = ningún cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentración versus tiempo; C₅₀ = concentración máxima observada; CLFR = aclaramiento oral aparente
Poblaciones especiales
Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres
Las mujeres en edad fértil no deben usar anticonceptivos orales como único método para el control de la natalidad, ya que la nevirapina, un componente de Lazinevir®, podría disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Embarazo
Nevirapina: Los datos disponibles en la actualidad sobre mujeres embarazadas no indican un riesgo malformativo fetal/intrauterino. Hasta la fecha no se han observado otros datos epidemiológicos relevantes. No se detectó teratogenicidad observable en estudios reproductivos realizados en ratas y conejas embarazadas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
La hepatotoxicidad es más frecuente en mujeres con recuentos de células CD4 por encima de 250 células/mm³ con ARN de VIH-1 detectable en plasma (50 o más copias/ml), estas condiciones deben tomarse en consideración en la decisión terapéutica. No hay pruebas suficientes para demostrar que la ausencia de un mayor riesgo de toxicidad se observa en mujeres tratadas previamente que inician nevirapina con una carga viral indetectable (menos de 50 copias/ml de VIH-1 en plasma) y recuentos de células CD4 por encima de 250 células/mm³ también se aplica a mujeres embarazadas.
Se debe tener precaución al prescribir nevirapina, un componente de Lazinevir®, a mujeres embarazadas.
Zidovudina: Se ha demostrado que el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con el tratamiento posterior de los recién nacidos, reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH.
Lamivudina: Para las pacientes coinfectadas con hepatitis que están siendo tratadas con medicamentos que contienen lamivudina, como Lazinevir® y que posteriormente quedan

embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de hepatitis al suspender la administración de lamivudina.
Lamivudina y zidovudina: Lamivudina y zidovudina dos ingredientes activos de Lazinevir® pueden inhibir la replicación del ADN celular y según la bibliografía, se ha demostrado que la zidovudina es un carcinógeno transplacentario en un estudio con animales. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.
Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado que los análogos de nucleósidos y nucleótidos *in vitro* e *in vivo* causan un grado variable de daño mitocondrial. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativos expuestos en el útero y/o posnatales a análogos de nucleósidos.
Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas que toman lamivudina o zidovudina no indican toxicidad malformativa.
El riesgo de malformación es poco probable en los seres humanos.
En base a los datos expuestos anteriormente, se recomienda el uso de Lazinevir® durante el embarazo sólo cuando los beneficios superan los riesgos para el feto.
Lactancia
Se recomienda que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión postnatal del VIH y que las madres interrumpan la lactancia si reciben nevirapina.
Nevirapina: La nevirapina atraviesa fácilmente la placenta y se encuentra en la leche materna. Lamivudina y zidovudina: Tanto lamivudina como zidovudina se excretan en la leche materna en concentraciones similares a las que se encuentran en el suero.
Lamivudina: Las concentraciones séricas de lamivudina en los lactantes amamantados de las madres tratadas por el VIH son muy bajas (<4% de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los bebés amamantados alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés de menos de tres meses de edad.
Zidovudina: Después de la administración de una dosis única de 200 mg de zidovudina a mujeres lactantes por el VIH, la concentración media de zidovudina fue similar en la leche materna y el suero.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Nevirapina: Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar reacciones adversas como fatiga durante el tratamiento con nevirapina, un componente de Lazinevir®. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir un automóvil o al utilizar herramientas o maquinaria. Si los pacientes experimentan fatiga, deben evitar tareas potencialmente peligrosas al conducir o utilizar herramientas o maquinaria.
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
Carcinogénesis
Nevirapina: Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los humanos más allá de los observados en estudios clínicos basados en estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. En estudios de carcinogenicidad, la nevirapina induce tumores hepáticos en ratas y ratones. Es muy probable que estos hallazgos estén relacionados con la nevirapina como un fuerte inductor de enzimas hepáticas y no debido a un modo de acción genotóxica.
Lamivudina: La lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en estudios *in vivo* a dosis que dieron concentraciones plasmáticas hasta 40-50 veces más altas que los niveles plasmáticos clínicos.
En estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratas y ratones, la lamivudina no mostró ningún potencial carcinogénico.
En los estudios de toxicidad reproductiva, la lamivudina ha demostrado evidencia de que causa un aumento en las muertes embrionarias tempranas en crías de conejos a exposiciones subletales y a dosis más altas, comparadas a las logradas en el hombre, pero no en la rata, incluso a una exposición sistémica muy alta.
Lamivudina no fue teratogénica en estudios con animales.
Zidovudina: La zidovudina mostró efectos clastogénicos en una prueba oral de micronúcleos de dosis repetidas en ratones. También se ha observado que los linfocitos de sangre periférica de pacientes con SIDA que reciben tratamiento con zidovudina contienen un mayor número de roturas de cromosomas.
Un estudio piloto ha demostrado que la zidovudina se incorpora en el ADN nuclear de leucocitos de adultos, incluidas mujeres embarazadas, que toman zidovudina como tratamiento para la infección por VIH-1 o para la prevención de la transmisión viral de madre a hijo. La zidovudina también se incorporó al ADN de los leucocitos de la sangre del cordón umbilical de bebés de madres tratadas con zidovudina. Un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos comparó la zidovudina sola con la combinación de zidovudina y lamivudina en exposiciones equivalentes a las de los humanos. El estudio demostró que los fetos expuestos en el útero a la combinación presentaron un mayor nivel de incorporación de análogo de nucleósido de ADN en múltiples órganos fetales, y mostraron evidencia de más acortamiento de los telómeros que en aquellos expuestos a zidovudina como agente único. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.
En estudios de carcinogenicidad oral con zidovudina en ratones y ratas, se observaron tumores epiteliales vaginales de aparición tardía. Un estudio posterior de carcinogenicidad intravaginal confirmó la hipótesis de que los tumores vaginales fueron el resultado de la exposición local a largo plazo del epitelio vaginal del roedor a altas concentraciones de zidovudina no metabolizada en la orina.
No se observaron otros tumores relacionados con la zidovudina en ninguno de los dos sexos durante el estudio de aparición tardía de tumores que en aquellos expuestos a zidovudina como agente único.
Además, se han realizado dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones. En un estudio, realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU., Se administró zidovudina en dosis máximas toleradas a ratas embarazadas entre los días 12 y 18 de gestación. Un año después del nacimiento, hubo un aumento en la incidencia de tumores en los pulmones, el hígado y el tracto reproductivo femenino de las crías expuestas al nivel de dosis más alto (420 mg/kg de peso corporal).
En un segundo estudio, a los ratones se les administró zidovudina a dosis de hasta 40 mg/kg durante 24 meses, comenzando la exposición prenatal el día 10 de gestación. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a tumores epiteliales vaginales tardíos, que se observaron con una incidencia y el tiempo de aparición fueron similares en el estudio estándar de carcinogenicidad oral. El segundo estudio no proporcionó evidencia de que la zidovudina actúe como un carcinógeno transplacentario.
Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo clínico potencial superará el riesgo carcinogénico para los seres humanos.
La zidovudina tuvo un efecto similar en ambas especies, pero solo en exposiciones sistémicas altas.

Mutagénesis
Lamivudina y zidovudina: Ni la lamivudina ni la zidovudina son mutagénicas en las pruebas bacterianas, pero en consonancia con otros análogos de nucleósidos, inhiben la replicación delADN celular en las pruebas *in vitro* en mamíferos, como el ensayo del linfoma de ratón. El potencial carcinogénico de una combinación de lamivudina y zidovudina no ha sido probado.
Trastornos de la fertilidad
Nevirapina: En estudios de toxicología reproductiva, se observó evidencia de alteración de la reproducción en ratas.
Lamivudina y zidovudina: Ni zidovudina ni lamivudina han demostrado evidencia de deterioro de la fertilidad en estudios en ratas macho y hembra. No hay datos sobre su efecto en la fertilidad femenina humana.
Zidovudina: En los hombres, no se ha demostrado que la zidovudina afecte el recuento de espermatozoides, la morfología o la motilidad.

REACCIONES ADVERSAS
En pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARc), puede surgir una reacción inflamatoria o infecciosa oportunística asintomática o residual. También se ha informado que se producen trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de la reactivación inmune; sin embargo, el tiempo informado para el inicio es muy variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento. Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la terapia antirretroviral de combinación (TARc). La frecuencia de estos eventos es desconocida.
Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Parámetros metabólicos
El peso y los niveles de lípidos y glucosa en la sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral.
Se han notificado las siguientes reacciones adversas cuando se ha usado nevirapina en combinación con otros agentes antirretrovirales: pancreatitis, neuropatía periférica y trombocitopenia. Estas reacciones adversas se asocian frecuentemente con otros agentes antirretrovirales y puede esperarse que ocurran cuando se usa nevirapina en combinación con otros agentes; sin embargo, es poco probable que estas reacciones

adversas se deban al tratamiento con nevirapina. Se han notificado en raras ocasiones síndromes de insuficiencia hepática-renal.
Zidovudina: Se han notificado casos de acidosis láctica, a veces mortales, generalmente asociados con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, con el uso de zidovudina. El tratamiento con zidovudina se ha asociado con la pérdida de grasa subcutánea, que es más evidente en la cara, extremidades y glúteos. Los pacientes que reciben Lazinevir® deben ser examinados e interrogados con frecuencia para detectar signos de lipodistrofia. Cuando se encuentre tal desarrollo, el tratamiento con Lazinevir® no debe continuarse.
Piel y tejidos subcutáneos
Nevirapina: La toxicidad clínica más frecuente de la nevirapina es la erupción, y la erupción atribuible a nevirapina ocurre en el 12,5% de los pacientes en regímenes de combinación en estudios controlados.
Las erupciones suelen ser leves a moderadas, erupciones cutáneas eritematosas maculopapulosaes o sin prurito, ubicadas en el tronco, la cara y las extremidades. Se ha notificado hipersensibilidad (reacción anafiláctica, angioedema y urticaria). Las erupciones se producen solo o en el contexto de la reacción al fármaco con eosinofilia y los síntomas sistémicos, caracterizados por erupciones con síntomas constitucionales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, además de afectación visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia e insuficiencia renal.
Se han producido reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales en pacientes tratados con nevirapina, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Se han notificado casos fatales de síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos. La mayoría de las erupciones graves ocurrieron dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento y algunas requirieron hospitalización, un paciente requirió intervención quirúrgica.
Reacciones hepatolilares
Nevirapina: Las anomalías en las pruebas de laboratorio observadas con mayor frecuencia son las elevaciones en las pruebas de función hepática, incluidas ALAT, ASAT, GGT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina. Las elevaciones asintomáticas de los niveles de GGT son las más comunes y frecuentes.
Se han reportado casos de ictericia. Se han notificado casos de hepatitis (hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal, incluida la hepatitis fulminante mortal) en pacientes tratados con nevirapina. El mejor factor predictivo de un evento hepático grave fueron las pruebas de función hepática basales elevadas. Las primeras 18 semanas de tratamiento es un período crítico que requiere una estrecha vigilancia.
Zidovudina: Se han notificado casos de Hepatomegalia grave con esteatosis.
Lamivudina y zidovudina: Se han notificado reacciones adversas durante la terapia para la enfermedad del VIH con lamivudina y zidovudina administrados por separado o en combinación. Para muchos de estos eventos, no está claro si están relacionados con lamivudina, zidovudina, la amplia gama de medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad del VIH, o como resultado del proceso de la enfermedad subyacente. Como Lazinevir® contiene lamivudina y zidovudina, se puede esperar el tipo y la gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de los compuestos. No hay evidencia de toxicidad adicional después de la administración concomitante de los dos compuestos.
Nevirapina
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia relacionadas a nevirapina en todos los estudios clínicos fueron erupción cutánea, reacciones alérgicas, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, fiebre, dolor de cabeza y mialgia.
La granulocitopenia no está relacionada al uso de nevirapina.
Se identificó reacción anafiláctica en el período posterior a la comercialización, pero no se observó en pacientes con enfermedad por VIH con lamivudina y zidovudina administrados por separado o en combinación. Para muchos de estos eventos, no está claro si están relacionados con lamivudina, zidovudina, la administración de medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad del VIH, o como resultado del proceso de la enfermedad subyacente. Como Lazinevir® contiene lamivudina y zidovudina, se puede esperar el tipo y la gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de los compuestos. No hay evidencia de toxicidad adicional después de la administración concomitante de los dos compuestos.
Nevirapina
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia relacionadas a nevirapina en todos los estudios clínicos fueron erupción cutánea, reacciones alérgicas, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, fiebre, dolor de cabeza y mialgia.
La granulocitopenia no está relacionada al uso de nevirapina.
Se identificó reacción anafiláctica en el período posterior a la comercialización, pero no se observó en pacientes con enfermedad por VIH con lamivudina y zidovudina administrados por separado o en combinación. Para muchos de estos eventos, no está claro si están relacionados con lamivudina, zidovudina, la administración de medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad del VIH, o como resultado del proceso de la enfermedad subyacente. Como Lazinevir® contiene lamivudina y zidovudina, se puede esperar el tipo y la gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de los compuestos. No hay evidencia de toxicidad adicional después de la administración concomitante de los dos compuestos.

Investigaciones
Prueba de función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa; aumento de las transaminasas; aumento de los niveles de la aspartato aminotransferasa; aumento de la gamma-glutamil transferasa; aumento de la enzima hepática; hipertransaminasemia) (frecuente)
Disminución del fósforo en la sangre; aumento de la presión arterial (poco frecuente)
Zidovudina:
Resumen del perfil de seguridad
El perfil de reacciones adversas parece similar para adultos y adolescentes. Las reacciones adversas más graves incluyen anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estos ocurrieron con mayor frecuencia en dosis más altas (1.200-1.500 mg por día) que en las dosis más bajas (400 mg por día). El riesgo de anemia existía en una reserva de médula ósea deficiente antes del tratamiento), y particularmente en pacientes con recuentos de células CD4 menores de 100/mm³.
La incidencia de neutropenia también aumentó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B12 fueron bajos al inicio de la terapia con zidovudina.
La incidencia de náuseas y otros eventos adversos clínicos informados con frecuencia disminuye constantemente con el tiempo durante las primeras semanas de tratamiento con zidovudina.
Resumen tabulado de reacciones adversas
Las reacciones adversas consideradas posiblemente relacionadas con el tratamiento con Lazinevir® se enumeran a continuación por sistema corporal, clase de órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuente (mayor a 10%), frecuente (1% al 10%), poco frecuente (0,1% al <1), rara (0,01% al 0,1%), muy rara (menor a 0,01%). Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático
Rara: Anemia (nevriapina).
Granulocitopenia (nevirapina).
Anemia, neutropenia y leucopenia (zidovudina).
Poco frecuente: Anemia (nevirapina).
Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia (lamivudina).
Trombocitopenia y panticitopenia (con hipoplasia medular) (zidovudina).
Rara: Anemia eritrocítica pura (zidovudina).
Muy rara: Aplasia eritrocítica pura (lamivudina).
Anemia aplásica (zidovudina).

Trastornos del sistema inmunológico
Frecuente: Hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, urticaria) (nevirapina).
Poco frecuente: Reacción anafiláctica (nevirapina).
Rara: Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (nevirapina).
Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuente: Dolor de cabeza (zidovudina).
Frecuente: D