



No deberían utilizarse anticonceptivos orales y otros métodos hormonales de control de la natalidad... Vigente desde:/...../.....

Nevirapina disminuiría los niveles plasmáticos de estos medicamentos. Además, cuando se utilizan anticonceptivos orales para la regularización hormonal durante la terapia con Nevirapina, el efecto terapéutico de la terapia hormonal debería ser monitoreado.

Nevirapina induce las enzimas hepáticas citocromo P450, isoenzimas 3A4 y 2B6. La coadministración de drogas primariamente metabolizadas por CYP3A4 ó CYP2B6 puede resultar en bajas concentraciones plasmáticas de estas drogas y atenuar sus efectos terapéuticos.

Tabla 4 - Drogas que pueden alterar la concentración sanguínea de Lamivudina

Table with 5 columns: Droga coadministrada y dosis, Dosis de Lamivudina, N, Concentraciones de Lamivudina (AUC, Variabilidad), Concentración de la droga coadministrada.

Tabla 5 - Drogas que pueden alterar la concentración sanguínea de Zidovudina

Table with 5 columns: Droga coadministrada y dosis, Dosis de Zidovudina, N, Concentraciones de Zidovudina (AUC, Variabilidad), Concentración de la droga coadministrada.

Tabla 6 - Interacciones de droga: cambios en los parámetros farmacocinéticos para las drogas coadministradas en presencia de Nevirapina y efectos sobre la concentración de Nevirapina.

Table with 5 columns: Droga coadministrada y dosis, Dosis de Nevirapina, N, % cambio de los parámetros farmacocinéticos de la droga (AUC, Cmax, Cmin), Efecto en la concentración de Nevirapina.

Toxicidad reproductiva:

-Lamivudina: Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis administradas oralmente de hasta 4000 mg/kg/día y 1000 mg/kg/día, respectivamente, produciendo niveles de plasma de hasta 35 veces aquella de la dosis del adulto. No se vio evidencia de teratogenicidad debida a Lamivudina.

-Disfunción Hepática/Renal:

Dado que Lamivudina y Zidovudina requieren ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal, esta combinación no es recomendada en pacientes con un clearance de creatinina <50 ml/min.

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

No hay diferencias significativas en las farmacocinéticas estudiadas en diferentes razas para Lamivudina. La farmacocinética de Zidovudina no fue estudiada en diferentes razas.

Esta combinación no debe usarse en pacientes pediátricos. No ha sido estudiada la farmacocinética de estas drogas en pacientes mayores de 65 años.

Reacciones Adversas: Deberán ser considerados los efectos adversos de los componentes de Lazinevir (Lamivudina + Zidovudina + Nevirapina).

Acidosis láctica/Hepatomegalia severa con esteatosis: Se observaron casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con registro de casos fatales con el uso de análogos nucleosídicos solos o en combinación, incluidos Lamivudina, Zidovudina y otros antiretrovirales.

Supresión de médula ósea: Dado que Lazinevir contiene Zidovudina, deberá utilizarse con precaución en pacientes con compromiso de la médula ósea demostrado por recuento de granulocitos < 1000 células/mm³ o hemoglobina < 9,5 g/dl.

Exacerbación de hepatitis post-tratamiento: Se observó en estudios clínicos en pacientes no infectados por HIV y que fueron tratados con Lamivudina por HBV crónica, con evidencias clínicas y de laboratorio, que hubo una exacerbación de la hepatitis después de discontinuar el tratamiento con Lamivudina.

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

Reacciones Adversas: Deberán ser considerados los efectos adversos de los componentes de Lazinevir (Lamivudina + Zidovudina + Nevirapina).

Table with 5 columns: Droga coadministrada y dosis, Dosis de Nevirapina, N, % cambio de los parámetros farmacocinéticos de la droga (AUC, Cmax, Cmin), Efecto en la concentración de Nevirapina.

Tabla 6 - Interacciones de droga: cambios en los parámetros farmacocinéticos para las drogas coadministradas en presencia de Nevirapina y efectos sobre la concentración de Nevirapina.

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

Redistribución en grasas: La redistribución/acumulación de grasa corporal incluyendo obesidad central, agrandamiento de grasas dorsocervical (gubro de la nuca), caída periférica, caída facial, agrandamiento de los pechos, y apariencia "cushingoide" se ha observado en pacientes que reciben terapia antirretroviral.

Carcinogénesis, Mutagénesis e Infertilidad:

-Lamivudina: No se observaron evidencias de potencial carcinogénico en estudios de Lamivudina de carcinogenicidad a largo plazo a exposiciones de hasta 10 veces (ratones) y 58 veces (ratas) las observadas en humanos con la dosis terapéutica recomendada.

-Zidovudina: En estudios se administró por vía oral Zidovudina a 3 niveles de dosis a grupos separados de ratones y ratas (60 hembras y 60 machos por grupo). Las dosis iniciales diarias fueron de 30, 60 y 120 mg/kg por día en los ratones y 80, 220 y 600 mg/kg por día en las ratas.

-Nevirapina: Se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas con Nevirapina. Las dosis en ratones fueron 0, 50, 375 o 750 mg/kg/día durante 2 años.

-Lamivudina: Lamivudina resultó mutagénica en un ensayo de linfoma de ratón y clastogénica en un ensayo citogénico en el que se utilizaron linfocitos humanos de cultivo. Lamivudina resultó negativa en un ensayo de mutagénesis microbiano, en un ensayo de transformación celular in vitro, en una prueba de micronúcleos de rata, en un ensayo citogénico de médula ósea de rata y en un ensayo de síntesis no programada de ADN en hígado de rata.

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

No se produjeron efectos sobre la fertilidad en términos de índices de concepción en virtud de la administración de Zidovudina en ratas hembras y machos con dosis de hasta 7 veces la dosis habitual de un adulto en base a consideraciones del área de superficie corporal.

Dada la falta de actividad genotóxica de Nevirapina, la relevancia para humanos de neoplasmas hepatocelulares en ratones y ratas tratados con Nevirapina se desconoce.

progresado a falla hepática con elevación de transaminasa, con o sin hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática, tiempo parcial de tromboplastina prolongado, o eosinofilia. Pacientes con signos o síntomas de hepatitis deberían discontinuar el tratamiento con Nevirapina y acudir en forma inmediata a evaluación médica, la cual debería incluir tests de funcionalidad hepática.

Los tests de funcionalidad hepática deberían realizarse en forma inmediata si el paciente experimenta signos o síntomas sugestivos de hepatitis y/o reacción de hipersensibilidad. Los tests de funcionalidad hepática deberían obtenerse en forma inmediata para todos los pacientes que desarrollen rash en las primeras 18 semanas de tratamiento.

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

Además, se han reportado hepatotoxicidad severa (incluyendo falla hepática que requiere trasplante como única instancia) en individuos no infectados con HIV que reciben dosis múltiple de Nevirapina en el estudio de profilaxis post-exposición, y uso no aprobado.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Pacientes que desarrollen síntomas o signos de reacciones cutáneas severas o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial y/o hepáticas, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía y disfunción renal) deberían discontinuar en forma permanente Nevirapina y buscar evaluación médica inmediata.

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

Los pacientes con rash que se sospecha esté asociado a Nevirapina, deberían realizarse tests de funcionalidad hepática. Pacientes con elevaciones de AST o ALT asociadas a rash deberían discontinuar en forma permanente el tratamiento con Nevirapina.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones severas y amenazantes de la vida, incluyendo casos fatales, los que ocurren frecuentemente durante las primeras 6 semanas de terapia. Estos han incluido rash de aparición tardía en forma permanente o transitoria, y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, fallas sistémicas y disfunción de los órganos, incluyendo falla hepática.