

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ESTAVUDINA HEBER-ESTAV®* *Exclusivamente para exportación (Estavudina)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	40,0 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 60 cápsulas.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba.
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) NOVATEC, La Habana, Cuba.
Número de Registro Sanitario:	M-15-048-J05
Fecha de Inscripción:	25 de febrero de 2015
Composición: Cada cápsula contiene:	
Estavudina	40,0 mg
Lactosa monohidratada	134,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25°C Producto reconstituido:

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de los pacientes adultos infectados por el VIH con inmunodeficiencia progresiva o avanzada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la estavudina o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones:

Embarazo/lactancia: No se dispone de experiencia clínica en mujeres embarazadas. Hasta de no disponer de datos adicionales, la estavudina únicamente debe administrarse durante el embarazo en condiciones especiales.

Los datos disponibles sobre su excreción en la leche humana, son insuficientes para establecer el riesgo en el niño. Por esta razón debe recomendarse a las madres interrumpir la lactancia antes de tomar este medicamento. Algunos expertos en el área de salud

recomiendan que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH a los niños.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sustancia de uso delicado que sólo debe ser administrada bajo estricta vigilancia médica.

Debe administrarse con el estómago vacío, al menos una hora antes de las comidas.

Pediatría: La información sobre la utilización de estavudina en niños menores de 3 meses es insuficiente.

Geriatría: No se ha estudiado específicamente en pacientes mayores de 65 años.

Los pacientes con antecedentes de neuropatía periférica presentan un riesgo más elevado de desarrollar neuropatía. Si es necesario administrar estavudina en este tipo de pacientes, es esencial una monitorización cuidadosa.

Los pacientes tratados con estavudina, con antecedentes de pancreatitis tienen una incidencia de pancreatitis de aproximadamente un 5 %, en comparación con aproximadamente un 2 % en pacientes sin dicho antecedente. Se debe vigilar de cerca la aparición de síntomas de pancreatitis en pacientes de alto riesgo o en aquellos que están recibiendo productos que se sabe están asociados con la aparición de pancreatitis.

Las elevaciones clínicamente significativas de ALT y AST pueden requerir modificación de la dosis.

Acidosis láctica: Se ha comunicado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), generalmente relacionada con hepatomegalia y esteatosis hepática graves, con el uso de análogos de nucleósidos. El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si se produce una elevación rápida de los niveles de transaminasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Debe tenerse precaución cuando se administran análogos de nucleósidos a pacientes (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis y otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática. Debe realizarse un seguimiento pormenorizado de estos pacientes.

Profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC): En los principales ensayos clínicos, la incidencia de NPC en pacientes que no recibieron profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol fue superior en el grupo de estavudina que en el grupo de zidovudina. Trimetoprima-sulfametoxazol es el agente de elección para la profilaxis de la NPC de los pacientes en tratamiento con estavudina.

Efectos indeseables:

Adultos: La mayoría de los efectos adversos graves comunicados en los ensayos clínicos realizados con estavudina son compatibles con el curso de la infección por el VIH, o con los efectos indeseables de la terapia concomitante.

La toxicidad clínica más importante es la neuropatía periférica dosis-dependiente, que requiere modificación de la dosis.

Se observaron elevaciones asintomáticas de AST y ALT (<5 veces LSN) durante el tratamiento con estavudina en pacientes con infección por el VIH menos avanzada.

Se ha comunicado la aparición de casos de acidosis láctica, generalmente relacionada con hepatomegalia y esteatosis hepática graves, con el uso de análogos de nucleósidos.

Se han notificado casos de pancreatitis, en ocasiones fatales, en hasta un 2-3 % de los pacientes reclutados en ensayos clínicos.

Otros efectos indeseables comunicados en > 5 % de los pacientes que se consideraron reacciones adversas potencialmente comprendieron: cefalea, escalofríos/fiebre, malestar, diarrea, estreñimiento, dispepsia, astenia, anorexia, náuseas/vómitos, neumonía, dolores torácico, abdominal y dorsal, mialgia, artralgia, insomnio, depresión, ansiedad, síndrome

gripal, sudoración, mareos, disnea, reacción alérgica, rash, prurito, neoplasias cutáneas benignas, linfadenopatía y neoplasias.

Niños: Los efectos adversos y las anomalías graves en los parámetros de laboratorio fueron en general, similares en tipo y frecuencia a los observados en adultos. No obstante, es menos frecuente la neuropatía periférica clínicamente significativa.

Posología y método de administración:

Adultos: La dosis inicial recomendada es:

Peso del paciente	Dosis de estavudina
< 60 kg	30 mg dos veces al día (cada 12 horas)
≥ 60 kg	40 mg dos veces al día

Niños mayores de 3 meses: La dosis inicial recomendada es:

Peso del paciente	Dosis de estavudina
< 30 kg	1 mg/kg dos veces al día (cada 12 horas)
≥ 30 kg	Dosis recomendada para adultos

Ajuste de la dosis:

La neuropatía periférica: Se caracteriza generalmente por entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o las manos. Si se desarrollan estos síntomas, la terapia con estavudina debe suspenderse. La neuropatía periférica relacionada con este medicamento es reversible si la terapia se suspende en estadios iniciales, aunque algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento transitorio de los síntomas tras interrumpir la terapia. Si los síntomas se resuelven satisfactoriamente, puede considerarse el reinicio del tratamiento con estavudina con un 50 % de la dosis previa.

Elevaciones clínicamente significativas de las transaminasas hepáticas (ALT/AST > 5 x Límite Superior de la Normalidad, LSN) deberían manejarse de distinta forma que la neuropatía periférica.

Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de la dosis inicial.

Insuficiencia renal: Se recomiendan las dosis siguientes:

	Dosis de estavudina (en relación con el aclaramiento de creatinina)	
Peso del paciente	26 – 50 mL/min	< 25 mL/min (incluidos pacientes en diálisis)*
< 60 kg	15 mg dos veces al día	15 mg cada 24 horas

> 60 kg	20 mg dos veces al día	20 mg cada 24 horas
---------	------------------------	---------------------

* Los pacientes en hemodiálisis deberán tomar estavudina al finalizar la sesión de hemodiálisis, y a la misma hora en los días sin sesión de diálisis.

Forma de administración: Para conseguir una absorción óptima, estavudina debe administrarse con el estómago vacío (es decir, al menos una hora antes de las comidas), si esto no fuera posible, se puede tomar con una comida ligera. También puede administrarse abriendo cuidadosamente la cápsula y mezclando el contenido con los alimentos. El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ya que estavudina se secreta activamente por los túbulos renales, son posibles las interacciones con otros medicamentos secretados activamente.

La zidovudina puede inhibir la fosforilación intracelular de estavudina. Por ello, no se recomienda la utilización de zidovudina en combinación con estavudina. Asimismo, se ha observado que la activación de estavudina es inhibida por doxorubicina, pero no por otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH y que igualmente se fosforilan, ej., didanosina, zalcitabina, ganciclovir y foscarnet.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo/lactancia: No se dispone de experiencia clínica en mujeres embarazadas. Hasta de no disponer de datos adicionales, la estavudina únicamente debe administrarse durante el embarazo en condiciones especiales.

Los datos disponibles sobre su excreción en la leche humana, son insuficientes para establecer el riesgo en el niño. Por esta razón debe recomendarse a las madres interrumpir la lactancia antes de tomar este medicamento. Algunos expertos en el área de salud recomiendan que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH a los niños.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

La experiencia en adultos tratados con dosis hasta 12 veces la dosis diaria recomendada, no reveló toxicidad alguna. Las complicaciones de una sobredosificación crónica podrían incluir neuropatía periférica y alteración de la función hepática. El aclaramiento medio de estavudina en hemodiálisis es de 120 mL/min. Se desconoce su contribución a la eliminación total en el caso de sobredosis. Asimismo, no se conoce si estavudina es dializable por diálisis peritoneal.

Propiedades farmacodinámicas:

Estavudina, un análogo de la timidina, es un agente antivírico con actividad "in vitro" frente al VIH en células humanas. Por medio de las quinasas celulares se fosforila a estavudina trifosfato inhibiendo la transcriptasa inversa por competición con el sustrato natural, timidina trifosfato. También inhibe la síntesis del ADN viral, provocando la terminación de la cadena de ADN.

Las cepas VIH-1 con sensibilidad disminuida frente a la estavudina, han sido aisladas después de un pase "in vitro", y en algunos aislados de pacientes post-tratamiento. Sin embargo, se dispone de pocos datos acerca del desarrollo "in vivo" de resistencias del VIH a estavudina, o del desarrollo de resistencias cruzadas a otros análogos nucleósidos.

Se ha demostrado la eficacia de la monoterapia con estavudina en términos de reducción de la incidencia de criterios de definición de SIDA y muerte, en pacientes adultos tras tratamiento prolongado con zidovudina en monoterapia.

En pacientes pediátricos, el perfil de seguridad de la monoterapia con estavudina está bien documentado en sujetos sin tratamiento previo. La seguridad de la utilización en niños previamente tratados, se justifica con datos no comparativos indicadores de una tolerancia aceptable.

Se ha estudiado la combinación de estavudina con otros agentes antirretrovirales, ej., didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir y nelfinavir. A pesar de que la experiencia clínica es aún bastante limitada, no se han observado variaciones en cuanto a seguridad para estas combinaciones. No se recomienda la utilización de zidovudina en combinación con estavudina.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Adultos: La biodisponibilidad absoluta es del 86 ± 18 %. Tras la administración de dosis orales múltiples de 0,5-0,67 mg/kg, se obtuvo un valor de $C_{m\acute{a}x}$ de 810 ± 175 ng/mL. $C_{m\acute{a}x}$ y AUC aumentaron proporcionalmente con la dosis en los rangos de dosis oral de 0,033-4,0 mg/kg.

Un estudio realizado en pacientes asintomáticos demostró que la exposición sistémica es similar mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ es más baja y la $t_{m\acute{a}x}$ es más prolongada, cuando estavudina se administra tras una ingesta estándar rica en grasas en comparación con la administración postprandial. Se desconoce la administración clínica de este aspecto. El volumen aparente de distribución en estado estacionario es de 46 ± 15 L. No es posible detectar niveles de estavudina en líquido cefalorraquídeo (LCR) hasta transcurridas al menos 2 horas desde la administración oral. Cuatro horas después de la administración, la relación LCR/plasma fue de $0,39 \pm 0,06$. No se observó acumulación significativa de estavudina con administraciones repetidas cada 6, 8, ó 12 horas.

La vida media de eliminación terminal es de $1,3 \pm 0,2$ horas tras una dosis única, y de $1,4 \pm 0,2$ horas tras dosis múltiples, y es independiente de la dosis. "In vitro", el trifosfato de estavudina tiene una vida media intracelular de 3,5 horas en las células T-CEM (una línea linfoblastoide T humana) y las células sanguíneas periféricas mononucleares, avalando la dosificación de 2 veces al día.

El aclaramiento total del medicamento es de 600 ± 90 mL/min., y el aclaramiento renal es de 240 ± 50 mL/min, indicando la presencia de secreción tubular activa añadida a la filtración glomerular. Los valores correspondientes tras la administración oral de una dosis única y dosis múltiples son 34 ± 5 % y 40 ± 12 %, respectivamente. El 60 % del fármaco restante se elimina presumiblemente por vías endógenas. No se ha determinado el metabolismo de la estavudina en humanos.

Su farmacocinética fue independiente del tiempo, ya que la relación entre AUC (ee) en estado estacionario y AUC (o-t) tras la primera dosis fue aproximadamente de 1. Tras la administración oral, la variación intra e interindividual en las características farmacocinéticas de la estavudina es baja, aproximadamente un 15 % y un 25 %, respectivamente.

Niños: La farmacocinética en niños es similar a la de adultos. Su aclaramiento depende de la superficie corporal y del peso. La exposición total a estavudina fue similar en niños que recibieron 2 mg/kg/día y adultos que recibieron 1 mg/kg/día. De 2 a 3 horas después de la

administración, la relación LCR/plasma de estavudina osciló en él, rango de 16 % hasta el 125 % (media de 59 % \pm 35 %).

Insuficiencia renal: El aclaramiento de la estavudina disminuye cuando disminuye el aclaramiento de creatinina; por lo tanto se recomienda ajustar la dosificación en pacientes con función renal disminuida.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de la estavudina en pacientes con insuficiencia hepática fue similar a la observada en pacientes con función hepática normal.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 25 de febrero de 2015.