

MUVIDINA® PLUS

LAMIVUDINA 150 mg, ZIDOVUDINA 300 mg, NEVIRAPINA 200 mg

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	150,00 mg
Zidovudina	300,00 mg
Nevirapina	200,00 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Croscarmelosa sódica, Talco, Povidona K30, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Opadry HP 85F28751	C.S.

ADVERTENCIA

Se han reportado casos, algunos fatales, de acidosis láctica y de hepatomegalia severa con esteatosis, con el uso de los análogos de nucleósidos solos o en combinación, incluyendo Lamivudina, Zidovudina y otros antirretrovirales. Zidovudina se ha asociado a toxicidad hematológica incluyendo neutropenia y anemia severa, particularmente en pacientes con enfermedad avanzada. El uso prolongado de Zidovudina se ha asociado a miopatía sintomática. Reacciones severas de la piel, incluyendo casos fatales, han ocurrido en pacientes tratados con Nevirapina. Éstos han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, de necrólisis epidérmica tóxica, y de reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y disfunciones orgánicas. Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de reacciones de la piel de hipersensibilidad deben discontinuar Nevirapina cuanto antes. Se han reportado en pacientes tratados con nevirapina hepatotoxicidad severa y con riesgo de vida, incluyendo necrosis hepática fatal.

CODIGO ATC: J05AR05.

ACCION TERAPEUTICA: Combinación fija antirretroviral.

INDICACIONES: Muvidina® Plus está indicado para el tratamiento de infecciones por VIH, una vez que el paciente ha sido estabilizado en un régimen de mantenimiento con Nevirapina 200 mg, dos veces al día y ha demostrado una tolerancia adecuada a esta droga.

ACCION FARMACOLOGICA - FARMACOCINETICA. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES: **Lamivudina** **Zidovudina. Mecanismo de acción:** Lamivudina y Zidovudina son inhibidores potentes y selectivos del HIV-1 y HIV-2. Se ha demostrado que Lamivudina es fuertemente sinérgica con Zidovudina, inhibiendo la duplicación del HIV en cultivos de células. Ambos fármacos son secuencialmente metabolizados por las quinazas intracelulares en 5'-trifosfato. El trifosfato de Lamivudina y el trifosfato de Zidovudina son substratos competitivos de la transcriptasa reversa del HIV, conduciendo a la terminación de la cadena del ADN luego de la incorporación en el nucleósido análogo. Los trifosatos de Lamivudina y de Zidovudina tienen mucha menos afinidad con las ADN polimerasas de la célula huésped.

Actividad antiviral in vitro: La relación entre la sensibilidad *in vitro* del HIV a Lamivudina y/o Zidovudina y la respuesta clínica al tratamiento continúa siendo una investigación. Las pruebas de la sensibilidad *in vitro* no han sido normalizadas y los resultados podrían variar según factores metodológicos.

Resistencia: Lamivudina más Zidovudina administradas en formulaciones separadas: En pacientes que han recibido Lamivudina como monoterapia o en combinación con Zidovudina se aislaron cepas de HIV fenotípica y genotípicamente resistentes a Lamivudina dentro de las 12 semanas.

En algunos pacientes que presentan resistencia a Zidovudina, la sensibilidad fenotípica a la misma fue restablecida luego de 12 semanas de tratamiento con Lamivudina y Zidovudina. La terapia combinada, Lamivudina más Zidovudina, retrasó las mutaciones que confieren resistencia a Zidovudina. Cepas HIV-1 resistentes, tanto a Lamivudina y Zidovudina, han sido aisladas en pacientes luego de una terapia prolongada con Lamivudina y Zidovudina. La resistencia dual requiere la presencia de múltiples mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa, siendo la 333 la principal. Se desconoce la incidencia y la duración necesaria de la terapia combinada antes de que ocurra resistencia dual.

Lamivudina: Cepas aisladas, resistentes de HIV-1, seleccionadas *in vitro* y de pacientes tratados con Lamivudina o Lamivudina más Zidovudina, mostraron que la resistencia fue debida a mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa (codón 184). **Zidovudina:** Cepas aisladas de HIV con sensibilidad reducida a la misma, seleccionadas *in vitro* y también de pacientes tratados con Zidovudina, mostraron mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa del HIV-1. En general, elevados niveles de resistencia fueron asociados a un gran número de mutaciones.

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

Lamivudina más Zidovudina: no ha sido informada resistencia cruzada. En algunos pacientes tratados con Lamivudina o en combinación con Zidovudina, han sido aisladas cepas con mutación 184 que le confiere resistencia a Lamivudina.

En presencia de esta mutación, en algunos pacientes, fue observada resistencia cruzada entre Didanosina y Zalcitabina, su significado clínico es desconocido. En algunos pacientes tratados con Zidovudina más Didanosina o Zalcitabina, fueron aisladas cepas resistentes a múltiples drogas, inclusive Lamivudina.

Zidovudina: Cepas aisladas de HIV resistentes a múltiples drogas (Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Stavudina y Lamivudina) fueron recuperadas de un pequeño número de pacientes tratados durante un año o más con Zidovudina más Didanosina o con Zidovudina más Zalcitabina. El patrón de mutación de resistencia genotípica fue diferente con cada combinación terapéutica del patrón con Zidovudina como monoterapia, siendo la mutación 15 la más comúnmente asociada con resistencia a múltiples drogas. Esta mutación en combinación con las mutaciones 60, 75, 77 y 116, resultó en una reducción de sensibilidad del virus a la Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Stavudina y Lamivudina. La resistencia a múltiples drogas ha sido observada en 2 de 39 pacientes (5%) recibiendo Zidovudina y Didanosina en terapia combinada durante 2 años.

Farmacocinética: Lamivudina y Zidovudina son bien absorbidas en el intestino. La biodisponibilidad oral de Lamivudina en el adulto suele ser entre un 80-85%, y la de Zidovudina entre un 60-70%. Un estudio de bioequivalencia comparó Lamivudina / Zidovudina con los comprimidos de Lamivudina 150mg y los de Zidovudina 300mg, administrados al mismo tiempo. También se investigó el efecto de la comida sobre la velocidad y grado de absorción. Se

demostró que Lamivudina / Zidovudina era bioequivalente a los comprimidos de Lamivudina 150mg y Zidovudina 300mg, por separado, cuando se administraron a sujetos en ayunas. Luego de la administración de Lamivudina / Zidovudina, los valores de C_{max} de Lamivudina y de Zidovudina (intervalo de confianza del 95%) fueron 1,5 (1,3 a 1,8) mcg/ml y 1,8 (1,5 a 2,2) mcg/ml, respectivamente. La media de los valores de t_{max} de Lamivudina y Zidovudina y el rango fueron de 0,75 (0,50 a 2,0) horas y 0,50 (0,25 a 2,00) horas, respectivamente. El grado de absorción de Lamivudina y Zidovudina (ABC) y los cálculos de la vida media, luego de la administración de Lamivudina / Zidovudina con la comida, fueron parecidos cuando se compararon con los sujetos en ayunas, si bien la velocidad de absorción (C_{max} , t_{max}) fue menor. Sobre la base de estos datos, Lamivudina / Zidovudina pueden administrarse con o sin comida. Los estudios con Lamivudina / Zidovudina por vía intravenosa demostraron que el volumen aparente medio de distribución fue de 1,3 y 1,6 l/kg, respectivamente. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal en la escala de dosis terapéuticas y un enlace limitado con la principal proteína plasmática, la albúmina (365 de la albúmina sérica *in vitro*). El enlace de la Zidovudina con las proteínas plasmáticas es de 34 - 38%. No están previstas interacciones medicamentosas debidas al desplazamiento del punto de enlace. Los datos demuestran que Lamivudina y Zidovudina penetran al sistema nervioso central y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las relaciones medias de las concentraciones de Lamivudina y Zidovudina en el LCR / plasma, 2-4 horas luego de su administración por vía oral, fueron aproximadamente 0,12 y 0,5, respectivamente. Se desconoce el verdadero grado de penetración de Lamivudina / Zidovudina en la eficacia clínica. Lamivudina no es extensamente metabolizada; más del 70% de la dosis se elimina por vía renal en forma inalterada. La probabilidad de interacciones medicamentosas metabólicas con Lamivudina es baja debido al índice reducido del metabolismo hepático (5 a 10%) y a la escasa unión proteica. El 5'-glucuronido de Zidovudina es el principal metabolito tanto en el plasma como en la orina y representa, aproximadamente, un 50-80% de la dosis administrada eliminada por excreción renal. Luego de la administración de Zidovudina por vía intravenosa se ha identificado a la 3' amino 3' desoxitimidina (AMT) como uno de sus metabolitos. La vida media de eliminación observada de Lamivudina es, aproximadamente, 0,32 l/h/kg, siendo la depuración predominantemente renal (70%).

Los estudios en pacientes con compromiso renal demuestran que la eliminación de Lamivudina es afectada por la disfunción renal. Las concentraciones de dosis para los pacientes con depuración de la creatinina de 50 ml/min. En los estudios con Zidovudina por vía intravenosa, la vida media plasmática terminal promedio fue de 1,1 hora y la depuración sistémica media fue de 1,6 l/h/kg. Se calcula que la depuración renal de la Zidovudina es de 0,34 l/h/kg, indicando filtración glomerular y secreción tubular activa por los riñones. Las concentraciones de Zidovudina son mayores en pacientes con una insuficiencia renal avanzada.

Nevirapina
Acción farmacológica: Nevirapina es un fármaco inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido que actúa sobre esta enzima fundamental para el metabolismo del virus HIV (Sida). Como se sabe, la inhibición de la transcriptasa conduce a la ruptura de la cadena de ácido nucleico, impidiendo de esa forma la replicación viral.

Farmacocinética: Absorción y Biodisponibilidad en adultos: Nevirapina es rápidamente absorbida (>90%) después de administración oral a voluntarios sanos y en adultos con infección HIV-1. Una biodisponibilidad absoluta en 12 adultos sanos después de la administración de una dosis simple fue 93 ± 9% (promedio ± D.S.) para un comprimido de 50mg y 91 ± 8% para una solución oral. Concentraciones pico en plasma de Nevirapina: 9 ± 0,4 µg/ml (7,5µM) fueron alcanzadas en 4 horas después de una dosis simple de 200mg. Después de dosis múltiples las concentraciones pico de Nevirapina parecen aumentar linealmente en el rango de dosis de 200 a 400 mg/día. Concentraciones de Nevirapina mínimas en estado de equilibrio de 4,5 ± 1,9 µg/ml (17 ± 7 µgM), (n = 242) fueron alcanzadas a 400 mg/día. Cuando Nevirapina comprimidos (200mg) fue administrada a 24 adultos sanos (12 mujeres, 12 hombres) el alto contenido en lípidos (857 kcal, 50g de grasa, 53% de calorías de la grasa) o antiácido, el grado de absorción de Nevirapina (ABC) fue comparable al observado en condiciones de ayuno. En un estudio separado en pacientes infectados con HIV-1 (n = 6), la exposición sistémica en estado de equilibrio de Nevirapina (ABC) no estuvo significativamente alterada por Didanosina que está formulado con un agente de buffer alcalino. Nevirapina comprimidos puede ser administrada con o sin alimento, antiácido o Didanosina.

Distribución: Nevirapina es altamente lipofílica y es esencialmente no ionizada a pH fisiológico. Después de administración intravenosa a adultos sanos, el volumen aparente de distribución (Vdss) de Nevirapina fue 1,21 ± 0,09 l/kg, sugiriendo que Nevirapina es ampliamente distribuida en humanos. Nevirapina cruza rápidamente la placenta y es hallada en la leche materna. Nevirapina está ligada en alrededor del 60% a proteínas plasmáticas en el rango de concentración en plasma de 1-10 µg/ml. Las concentraciones de Nevirapina en líquido cefalorraquídeo (n = 6) fueron 45% (± 5%) de las concentraciones en plasma; esta proporción es aproximadamente igual a la fracción no ligada a proteína en plasma.

Metabolismo / Eliminación: Estudios *in vivo* en humanos y estudio *in vitro* con microsomas de hígado humano han demostrado que es extensamente biotransformada vía metabolismo (oxidativo) del citocromo P450 a diversos metabolitos hidroxilados. Los estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano sugieren que el metabolismo oxidativo de Nevirapina es mediado, primariamente, por isoenzimas citocromo P450 de la familia CYP3A, si bien otras isoenzimas pueden tener un rol secundario. En un estudio balance de masa/ excreción en ocho voluntarios varones sanos dosificados a estado de equilibrio con 200mg de Nevirapina administrados dos veces al día seguida por una dosis simple de 50mg de 14C



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Nevirapina, aproximadamente 91,4 ± 10,5% de la dosis radiomarcada, fue recuperada, representando la orina (81,3 ± 11,1%) la principal vía de excreción en comparación con la biliar (10,1 ± 1,5%). Más del 80% de la radioactividad en la orina estuvo constituido por conjugados glucuronídeos de metabolitos hidroxilados. De este modo, el metabolismo por citocromo P450, conjugación glucuronídica y excreción urinaria de metabolitos glucuronídeos representan la ruta primaria de eliminación y biotransformación de nevirapina en humanos. Solo una pequeña fracción (<5%) de la radioactividad en orina (representando <3% de la dosis total) estuvo constituida de compuesto madre.

Nevirapina ha demostrado ser un inductor de enzimas metabólicas hepáticas CP450. Las farmacocinéticas de auto-inducción están caracterizadas por un aumento de, aproximadamente, 1,5 a 2 veces en la depuración oral aparente de Nevirapina según el tratamiento continúe desde una dosis única a dos, durante cuatro semanas de dosificación con 200-400 mg/día. La auto-inducción también resulta en una disminución correspondiente en la vida media de fase terminal de Nevirapina en plasma desde, aproximadamente, 45 horas (dosis simple) a, aproximadamente, 25-30 horas después de dosificación múltiple con 200-400 mg/día.

Poblaciones especiales

Disfunción Hepática/ Renal: Las farmacocinéticas de Nevirapina no han sido evaluadas en pacientes con disfunción hepática o renal. Sexo: En un estudio fase I en voluntarios sanos (15 mujeres, 15 hombres), el volumen aparente de distribución ajustado al peso (Vdss/F) de Nevirapina fue más alto en sujetos femeninos (1,54 l/kg) en comparación con los varones (1,38 l/kg) sugiriendo que Nevirapina fue distribuida más extensamente en sujetos femeninos. Sin embargo, esta diferencia fue compensada por una vida media de fase terminal ligeramente más corta en las mujeres, resultando en una diferencia de sexo no significativa en depuración oral de Nevirapina o concentraciones en plasma después de administración(es) de dosis simples o múltiples.

Raza: Una evaluación de las concentraciones en plasma de Nevirapina (datos reunidos de diversas pruebas clínicas) de pacientes infectados con HIV-1 (27 Negros, 24 Hispanos, 189 Caucásicos) no reveló diferencia marcada en las concentraciones mínimas de Nevirapina en estado de equilibrio. (C_{min} promedio = 4,7 µg/ml Negra, 3,8 µg/ml Hispanos, 4,3 µg/ml Caucásicos) con tratamiento prolongado de Nevirapina a 400 mg/día. Sin embargo, las farmacocinéticas de Nevirapina no se han evaluado específicamente para los efectos de etnicidad.

Edad: La farmacocinética de Nevirapina en adultos infectados con HIV-1 no parece cambiar con la edad (rango 18-68 años); sin embargo, Nevirapina no ha sido extensamente evaluada en pacientes de más de 55 años. Nevirapina es metabolizada más rápidamente en niños que en adultos.

Interacciones medicamentosas: No se requiere ningún ajuste en la dosificación cuando Nevirapina es tomada en combinación con Zidovudina, Didanosina o Zalcitabina. Cuando se reunieron los datos de dos estudios (n = 33) en los cuales pacientes infectados con HIV-1 recibieron 400 mg/día de Nevirapina solos o en combinación con 200-300mg/día de Didanosina o 0,375 a 0,75 mg/ día de Zalcitabina sobre una base de terapia con Zidovudina, Nevirapina produjo una disminución no significativa del 13% en el ABC de Zidovudina y un aumento no significativo de 5,8% en C_{max} de Zidovudina. Los datos de un subgrupo de pacientes (n = 6) que estuvieron medicados con 400 mg/día de Nevirapina y Didanosina en un complemento de terapia con Zidovudina, Nevirapina produjo una disminución significativa de 27% en la C_{max} de Zidovudina. Los datos igualados sugieren que Zidovudina no tuvo efecto en la farmacocinética de Nevirapina. En un estudio cruzado, Nevirapina no tuvo efecto en la farmacocinética en estado de equilibrio de Didanosina (n = 18) o Zalcitabina (n = 6).

Los datos disponibles sobre las potenciales interacciones entre Nevirapina y otros substratos CYP3A son limitados y preliminares, por consiguiente, no pueden hacerse recomendaciones para ajuste de la dosificación.

In vitro: Los estudios usando microsomas de hígado humano indican que la formación de metabolitos hidroxilados de Nevirapina no fue afectada por la presencia de Dapsosina, Rifabutina, Rifampicina y Trimetoprima / Sulfametoxazol. Ketoconazol inhibe significativamente la formación de metabolitos hidroxilados de Nevirapina.

In vivo
Ketoconazol: Nevirapina y Ketoconazol no deben ser administrados concomitantemente. El ABC y la C_{max} decrecieron en promedio un 63% (95% CI -95, +33) y 40% (95% CI -52, +11), respectivamente en pacientes con HIV quienes habían recibido Nevirapina 200 mg, una vez al día, durante dos semanas, seguidas por 200 mg dos veces al día durante dos semanas con 400 mg diarios de Ketoconazol.

Los estudios sugieren que la co-administración con ketoconazol puede resultar en un incremento del 15-30% de la concentración de Nevirapina en plasma.

Las concentraciones plasmáticas mínimas de Nevirapina en estado de equilibrio estuvieron elevadas en pacientes que recibieron Cimetidina (+21%, n=11) y macrólidos (+12%, n=24), inhibidores conocidos de CYP3A.

Las concentraciones mínimas de Nevirapina en estado de equilibrio estuvieron reducidas en pacientes que recibieron rifabutina (-16%, n=19) y Rifampicina (-37%, n=3), conocidos inductores de CYP3A. Nevirapina es un inductor de CYP3A, ocurriendo su máxima inducción dentro de las 2-4 semanas de iniciación de la terapia con dosis múltiple. Otros compuestos que son substratos con CYP3A pueden haber disminuido las concentraciones en plasma cuando fueron coadministradas con Nevirapina. Por consiguiente, se recomienda monitoreo cuidadoso de la efectividad terapéutica de drogas metabolizadas por CYP3A cuando se toman en combinación con Nevirapina.

Efectos de los alimentos en la absorción: Puede ser administrado con o sin alimentos. La administración con alimento en un estudio de biodisponibilidad de dosis única dio por resultado una C_{max} más baja, similar a los resultados observados anteriormente para las formulaciones de referencia. La disminución promedio (90% CI) en Lamivudina y Zidovudina C_{max} fue del 32% [24% a 38%]; 18% [10% a 25%] y 28% [13% a 40%], respectivamente al ser administrado con alimentos de alto contenido graso, en comparación con la administración en ayunas (n 24). La absorción de Nevirapina no se ve afectada por los alimentos.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION: **Adultos:** 1 tableta dos veces al día. Muvidina® Plus no se debe administrar a los pacientes que acaban de iniciar terapia con Nevirapina ya que se recomienda una terapia inicial con Nevirapina 200 mg, una vez al día durante 2 semanas. Después de esta dosis inicial,



una escalada de la dosis (dosis de mantenimiento) a Nevirapina 200 mg dos veces al día se puede realizar en ausencia de cualquier reacción de la hipersensibilidad (v.g. erupción, anomalías en las pruebas de la función hepática).

Monitoreo de los pacientes: Se deben realizar pruebas de laboratorio, incluyendo la función hepática, antes de iniciar una terapia con Nevirapina, y posteriormente a intervalos adecuados durante la terapia.

Ajustes de la dosis: *Lamivudina:* Ya que Muvidina® Plus en una combinación a dosis fijas, no debe prescribirse a pacientes que requieran ajuste de la dosis, como aquellos con bajo peso corporal (< 50 kg).

Zidovudina: Ya que Muvidina® Plus es una combinación a dosis fijas, esta formulación no se debe prescribir para los pacientes que requieren ajustes de la dosificación, como los que presenten función renal reducida (clearance de creatinina < 50 ml/min) o que experimenten efectos adversos relacionados con la dosis.

Nevirapina: Muvidina® Plus debe ser continuado si los pacientes experimentan rash severo o una erupción acompañada por hallazgos constitucionales. No debe aumentarse la dosis de Nevirapina en pacientes que presenten erupción leve a moderada dentro de los primeros 14 días de comenzada la terapia inicial de 200 mg diarios ni comenzar la terapia con Muvidina® Plus hasta que la erupción haya desaparecido. La administración de Muvidina® Plus se debe interrumpir en los pacientes que experimentan anomalías moderadas o severas de las pruebas de la función hepática (excepto GGT), hasta que las elevaciones de las pruebas de la función hepática hayan vuelto a la línea de base. Nevirapina se puede entonces reinstaurar en dosis de 200 mg/día. El aumento de la dosis diaria a 200 mg dos veces al día (con Muvidina® Plus) se debe hacer con precaución. Nevirapina debe ser discontinuada permanentemente si se repiten las anomalías moderadas o severas de las pruebas de la función hepática. Pacientes que interrumpen la Nevirapina por más de 7 días deben recomenzar la dosificación recomendada de 200 mg diarios para los primeros 14 días, conjuntamente con los otros antirretrovirales, seguidos por 200 mg dos veces diarias con Muvidina® Plus, en ausencia de cualquier signo de hipersensibilidad. No hay datos disponibles para recomendar una dosificación de Nevirapina en pacientes con la disfunción hepática, insuficiencia renal o en tratamiento con diálisis.

Uso en pediatría: Muvidina® Plus no está indicado para uso pediátrico.

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

Lamivudina y Zidovudina están contraindicadas en pacientes con recuento de neutrófilos anormalmente bajo ($0,75 \times 10^9/mm^3$) o niveles bajos de hemoglobina (7,5 g/dl o 4,65 mmol/l). Por lo tanto, Lamivudina + Zidovudina + Nevirapina esta contraindicada en esos pacientes.

Muvidina® Plus está también contraindicado para los pacientes que estén iniciando una terapia con Nevirapina. Estos pacientes requieren una dosis inicial diaria de Nevirapina 200 mg, mientras que esta formulación contiene la dosis de mantenimiento de Nevirapina 200 mg, dos veces al día.

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

Los pacientes tratados con esta combinación o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden seguir contrayendo infecciones oportunistas o sufriendo otras complicaciones de la infección HIV.

Hepatotoxicidad: Se ha observado en estudios controlados e incontrolados hepatotoxicidad seria con riesgo de vida con esta combinación de drogas, Muvidina® Plus no se debe iniciar en mujeres adultas con recuentos de CD4+ mayores de 250 cel/mm³ o en varones adultos con CD4+ mayores de 400 cel/mm³, a menos que los beneficios potenciales superen el riesgo.

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

Pacientes con función renal deteriorada: Dado que Lamivudina + Zidovudina + Nevirapina es un comprimido de dosis fija y no se puede alterar la dosificación de los componentes individuales, los pacientes con depuración de creatinina ≤ 50 ml/min no deben tomar Lamivudina + Zidovudina + Nevirapina.

Acidosis láctica y hepatomegalia: Se han reportado casos, algunos fatales, de acidosis láctica y de hepatomegalia severa con esteatosis, con el uso de los análogos de nucleósidos solos o en combinación, incluyendo Lamivudina, Zidovudina y otros antirretrovirales.

Toxicidad hematológica: Zidovudina se ha asociado a toxicidad hematológica incluyendo neutropenia y anemia severa, particularmente en pacientes con enfermedad avanzada.

Miopatía: El uso prolongado de Zidovudina se ha asociado a miopatía sintomática.

Alteraciones dermatológicas: Reacciones severas de la piel, incluyendo casos fatales, han ocurrido en pacientes tratados con Nevirapina. Estos han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, de necrólisis epidérmica tóxica, y de reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y disfunciones orgánicas. Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de reacciones severas de la piel o de hipersensibilidad deben discontinuar Nevirapina cuanto antes. Se han reportado en pacientes tratados con Nevirapina hepatotoxicidad severa y con riesgo de vida, incluyendo necrosis hepática fatal.

Se ha demostrado que el tratamiento inicial de 14 días con Nevirapina 200 mg/día reduce la frecuencia de aparición de rash.

PRECAUCIONES: *Carcinogénesis, mutagénesis e infertilidad*

Lamivudina: No se observaron evidencias de potencial carcinogénico en estudios de carcinogenicidad de Lamivudina a largo plazo con exposiciones de hasta 10 veces las observadas en humanos con las dosis terapéuticas recomendadas. Resultó mutagénica en un ensayo de linfoma de ratón y clastogénica en un ensayo citogenético en el que se utilizaron linfocitos humanos de cultivo. Lamivudina resultó negativo en un ensayo de mutagénesis microbiana, en un ensayo de transformación celular *in vitro*, en una prueba de micronúcleos de rata, en un ensayo citogenético de médula ósea de rata y en un ensayo de síntesis no programada de ADN en hígado de rata. No se observaron evidencias de infertilidad en un estudio de rendimiento reproductivo en el que se administró Lamivudina en ratas hembras y machos con dosis de hasta 130 veces más elevadas que la dosis habitual para un adulto basada en consideraciones del área de superficie corporal, en términos de índices de concepción y no se observaron efectos en la supervivencia, crecimiento y desarrollo hasta el destete de las crías.

Zidovudina: En estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones se administró Zidovudina entre 30 y 120 mg/kg de peso corporal. En los ratones a los que se les administró la dosis más alta se observaron 7 neoplasmas vaginales de aparición tardía (después de 9 meses). No se registraron tumores vaginales en los animales que

recibieron la dosis más baja.

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

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

En dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones se administró Zidovudina en dosis de 20 mg/kg por día o 40 mg/kg por día desde el día de gestación hasta el parto y la lactancia con permanencia de la dosis en las crías durante 24 meses después del nacimiento. Con esta dosis la exposición fue de aproximadamente 3 veces la exposición humana estimada con las dosis recomendadas. Luego de 24 meses, con la dosis de 40 mg/kg por día, se observó un aumento de incidencia de tumores vaginales sin aumentos de tumores hepáticos o pulmonares ni en otro órgano en ninguno de los dos sexos. Estos hallazgos coinciden con los resultados del estudio de carcinogenicidad oral estándar realizado en ratones, según se describió anteriormente.

Se desconoce cuán predictivos pueden ser en humanos los resultados de los estudios de carcinogenicidad en roedores. Resultó mutagénica en un ensayo de linfoma de ratón, positiva en un ensayo de transformación celular *in vitro*, clastogénica en un ensayo citogenético en el que se utilizaron linfocitos humanos de cultivo y positiva en pruebas de micronúcleos de ratones y ratas luego de repetidas dosis. Resultó negativa en un estudio citogenético en ratas a las que se les administró una dosis única.

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 habitual de un adulto en base a consideraciones del área de superficie corporal.

Nevirapina: Se desconoce el mecanismo de potencial carcinogénico. Sin embargo, en dos ensayos de toxicología genética, Nevirapina no mostró evidencia de actividad mutagénica o clastogénica en una batería de estudios *in vitro* e *in vivo*. Estos incluyeron ensayos microbianos para mutación genética, ensayo de mutación genética de célula mamaria, ensayos citogenéticos usando en una línea de células ováricas de Hámster chino y un ensayo de micronúcleos de médula espinal de ratón luego de la administración oral. Dada la falta de toxicidad genotóxica de Nevirapina, la relevancia para humanos de la hepatotoxicidad en ratones y ratas tratados con Nevirapina se desconoce. En estudios de toxicología reproductiva, se vio evidencia de deterioro de la fertilidad en ratas hembra a dosis que dan una exposición sistémica, basándose en el ABC, aproximadamente equivalente a la que da la dosis clínica recomendada de Nevirapina.

Embarazo categoría C: Tanto Lamivudina, Zidovudina como Nevirapina son clasificados en forma diferente a los pacientes adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Muvidina® Plus solo debe administrarse en el embarazo si los beneficios superan a los riesgos potenciales.

Lactancia: Se recomienda que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal de la infección. Se ignora si Lamivudina se excreta en la leche materna. Nevirapina y Zidovudina están presentes en la leche materna.

Pediatría: Muvidina® Plus no está indicado para uso pediátrico.

Pacientes geriátricos: No se ha estudiado la farmacocinética de Lamivudina y Zidovudina en pacientes de mas 65 años. Los estudios clínicos de Lamivudina y Zidovudina no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad en adelante a fin de determinar si se diferencian en forma diferente a los pacientes más jóvenes. En líneas generales, la elección de la dosis para personas mayores deberá hacerse con cuidado, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de una función hepática, renal o cardíaca disminuida y cualquier otra enfermedad concomitante o terapia con administración de drogas. No se recomienda el uso en pacientes con función renal deteriorada, por ejemplo: depuración de creatinina ≤ 50 ml/min.

EFFECTOS ADVERSOS: Deberán ser considerados los efectos adversos de los componentes de Lamivudina + Zidovudina + Nevirapina.

La Zidovudina ha sido asociada con toxicidad hematológica, incluida neutropenia y anemia severa, en particular en aquellos enfermos avanzados de HIV. El uso prolongado de Zidovudina ha sido asociado con miopatía sintomática.

Se han observado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, debido al uso de análogos nucleósidos solos o en combinación, incluidas Lamivudina y Zidovudina.

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

La mayoría de los casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición nucleósida prolongada pueden ser factores de riesgo. Se deberá tener especial precaución cuando se administra a pacientes con factores de riesgo conocidos.

Se deberá suspender el tratamiento en pacientes que desarrollen hallazgos clínicos o de laboratorio que sufrieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas.

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

Se recomienda realizar un recuento de glóbulos sanguíneos en forma periódica.

Pancreatitis: Casos de pancreatitis pueden ocurrir en pacientes tratados con Lamivudina, Zidovudina + Nevirapina. El tratamiento debe suspenderse inmediatamente si aparecen síntomas y signos clínicos y valores anormales de laboratorio que sugieran que una pancreatitis pueda ocurrir.

Miopatías: La miopatía y miositis, con cambios patológicos similares a los producidos por la enfermedad de HIV, fueron asociados con el uso prolongado de Zidovudina y, por lo tanto, pueden ocurrir con la terapia combinada.

Otros: Dado que es un comprimido de dosis fija, no debe ser indicado a pacientes con un peso inferior a los 40 kg o a aquellos pacientes que requieren un ajuste de la dosis. Se deberá consultar la información de prescripción completa para todos los pacientes que se vayan a utilizar con Lamivudina + Zidovudina + Nevirapina antes de dar comienzo la terapia combinada.

INTERACCIONES: Las interacciones de las drogas descritas se basan en estudios realizados con análogos nucleósidos individuales. En humanos, las enzimas citocromo P450 no metabolizan significativamente Lamivudina y Zidovudina. En consecuencia es poco probable que ocurran interacciones de la droga clínicamente signi-

ficativas con drogas metabolizadas a través de estas vías. Las interacciones conocidas con cualquiera de los componentes también pueden tener lugar con la asociación. La inducción de CYP3A por Nevirapina puede resultar en menores concentraciones en plasma de otras drogas administradas concomitantemente que son metabolizadas por CYP3A.

Lamivudina: Trimetoprima 160 mg/Sulfametoxazol 800 mg una vez al día aumenta la exposición de Lamivudina.

Zidovudina: Co-administración con Gemcitabina, Interferón-alfa y agentes supresores o citotóxicos de la médula puede aumentar la toxicidad hematológica de Zidovudina.

Nevirapina: Rifampicin/Rifabutin: hay datos escasos para determinar si los ajustes de la dosis son necesarios cuando se co-administran. Por lo tanto, estas drogas se deben utilizar solamente en la combinación si están indicadas claramente y con supervisión cuidadosa.

Ketoconazol: Nevirapina y Ketoconazol no se deben administrar concomitantemente. La co-administración de Nevirapina y Ketoconazol da lugar a una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas del Ketoconazol.

Contraceptivos orales: no hay datos clínicos sobre los efectos de Nevirapina en la farmacocinética de los contraceptivos orales. Nevirapina puede disminuir las concentraciones del plasma de los contraceptivos orales (también otros contraceptivos hormonales) por lo tanto, estas drogas no se deben administrar concomitantemente con Nevirapina.

Metadona: basada en el metabolismo conocido de la Metadona, Nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la Metadona aumentando su metabolismo hepático. Se ha observado síndrome de abstinencia en los pacientes tratados con Nevirapina y Metadona concomitantemente. Los pacientes que reciben Metadona y comienzan una terapia con Nevirapina deben ser vigilados y se debe ajustar por consiguiente la dosis de Metadona.

SOBREDOSIS: *Lamivudina:* No hay antídoto conocido para Lamivudina. En un caso, un adulto que ingirió 6 gramos de Lamivudina no mostró signos clínicos de intoxicación y las pruebas hematológicas seguían siendo normales. No se sabe si Lamivudina puede eliminarse por diálisis o hemodiálisis peritoneal.

Zidovudina: Las sobredosis agudas de Zidovudina se han informado en pacientes adultos y pediátricos. Estas exposiciones implicaban hasta 50 gramos. Los únicos resultados constantes eran náusea y vómitos. Otros informaron dolor de cabeza, vértigos, somnolencia, letargo, confusión y se reportaron convulsiones epilépticas en un caso. Los cambios hematológicos fueron transitorios y todos los pacientes se recuperaron. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto insignificante en la eliminación de Zidovudina pero si la de su metabolito primario.

Nevirapina: No se conoce antídoto para la sobredosificación con Nevirapina. Se han reportado casos de sobredosificación con Nevirapina en dosis desde 800 mg hasta 1800 mg por día durante hasta 15 días. Los pacientes han experimentado edema, eritema nodoso, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, insomnio, náuseas, infiltrados pulmonares, rash, vértigo, vómitos y disminución del peso. Todos los síntomas cedieron después de la discontinuación de la droga.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL, MAS CERCAÑO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ:
(011) 4962-6668/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

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

PRESENTACION: Muvidina® Plus envases con 60 comprimidos recubiertos.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión: Septiembre 2012.

***Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema medico actual. No se lo recomiende a otras personas*.**

ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.674.



Absolutamente Confiable

Laboratorio LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), C.A.B.A., Argentina.

www.lkmsa.com

Dir. Téc.: Mario Malaspina, Farmacéutico.

Elab. en: Santa Rosa 3676, Victoria,

Partido de San Fernando,

Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

