

no amamantan a sus niños a fin de evitar transmisión postnatal de la infección. La Zidovudina se excreta en la leche humana, de cualquier manera no hay datos disponibles acerca de este medicamento ó Lamivudina. Por lo tanto existe un potencial de reacciones adversas en niños bajo etapa de lactancia. Las madres que reciben MUVIDINA no deben amamantar a sus hijos.
Si usted está tomando algún medicamento, está embarazada ó amamantando consulte a su médico antes de ingerir este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Se han comunicado efectos adversos durante el tratamiento de la enfermedad del VIH con Lamivudina y Zidovudina, por separado o en asociación. En muchos casos no se identificó si estuvieron relacionados con Lamivudina, Zidovudina o la amplia gama de fármacos utilizados para tratar la enfermedad del VIH, o si fueron consecuencia de la enfermedad subyacente: hiperglucemia, esteatosis hepática, acidosis láctica, miopatía, eritema multiforme, vasculitis, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis.

Lamivudina: Los efectos adversos que se han comunicado más frecuentemente son cefalea, malestar, fatiga, náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal, fiebre y exantema. Se han registrado casos de pancreatitis y neuropatía periférica (o parestesia), si bien no se advirtió una relación con la dosis de Lamivudina. Han aparecido neutropenia y anemia (ambas a veces serias) en asociación con Zidovudina. Se han comunicado trombocitopenia, ascensos transitorios de las enzimas hepáticas (ALT, AST) y ascensos de la amilasa sérica.

Zidovudina: Las reacciones adversas más serias incluyen anemia (que puede exigir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas aparecen más frecuentemente a las dosis más elevadas (1200 a 1500 mg/día) y en pacientes con una enfermedad del VIH avanzada (especialmente cuando hay malas reservas de médula ósea antes del tratamiento), y más especialmente en pacientes con recuento de células CD4 de < 100/mm³. Puede ser necesario reducir la dosis o abandonar el tratamiento. Otros efectos adversos frecuentes comunicados en grandes pruebas clínicas controladas con Placebo, incluyeron náusea, vómito, anorexia, dolor abdominal, cefalea, exantema, fiebre, mialgia, parestesias, insomnio, malestar, astenia y dispepsia. Además de las náuseas, que fueron estadísticamente más comunes en todos los pacientes que recibieron Zidovudina, los demás eventos adversos no fueron uniformemente más corrientes que entre los pacientes que recibieron Placebo. La cefalea intensa, mialgia y el insomnio fueron más comunes en los pacientes tratados con Zidovudina con una enfermedad del VIH avanzada; mientras que el vómito, anorexia, malestar y astenia fueron más corrientes en aquellos tratados con Zidovudina en los primeros estadios de la enfermedad del VIH. Fueron comunicados otros efectos adversos tales como somnolencia, diarrea, desvanecimiento, sudoración, disnea, flatulencia, anomalías del gusto, dolor de pecho, pérdida de agudeza mental, ansiedad, frecuencia urinaria, depresión, dolor generalizado, escalofríos, tos, urticaria, prurito y un síndrome semejante a la gripe. La incidencia de estos y de otros efectos adversos menos frecuentes, fue parecida en los pacientes que recibieron Zidovudina y Placebo. Los datos disponibles de estudios controlados con Placebo o abiertos indican que la incidencia de náusea y de otros eventos adversos clínicamente comunicados disminuyen uniformemente con el tiempo durante las primeras semanas de tratamiento con Zidovudina. Los siguientes eventos también se comunicaron en pacientes tratados con Zidovudina. Es difícil evaluar la relación entre estos eventos y el uso de Zidovudina, especialmente en las situaciones médicas tan complicadas que caracterizan a la enfermedad del VIH avanzada: miopatía, pancitopenia con hipoplasia medular y trombocitopenia aislada, acidosis láctica en ausencia de hipoxemia, trastornos hepáticos tales como hepatomegalia grave con esteatosis, ascensos de los niveles hematológicos de enzimas hepáticas y bilirrubina, pancreatitis, pigmentación de las uñas, piel y mucosa bucal. También se han comunicado convulsiones y otros eventos cerebrales en los pacientes que recibieron tratamiento abierto con Zidovudina. No obstante, la evidencia indica un efecto beneficioso global de Zidovudina sobre los trastornos neurológicos asociados con el VIH.

A continuación se detallan reacciones adversas reportadas con el uso de Lamivudina 300 mg/día y Zidovudina 600 mg/día.

El cuerpo en su totalidad: dolor de cabeza, malestar, fatiga, fiebre ó escalofríos.

Digestivo: Diarrea, náuseas y vómito. Anorexia y/o disminución del apetito, dolor abdominal, calambres abdominales, dispepsia.

Sistema nervioso: Neuropatía, insomnio y otros desórdenes en el sueño, mareos, desórdenes depresivos.

Respiratorio: Signos y síntomas nasales, resfrió.

Cutáneos: Rash cutáneo.

Musculosquelético: Dolor musculosquelético, mialgia, artralgia.

Con respecto a las pruebas de laboratorio se reportaron las siguientes anomalías con la misma combinación:

- Neutropenia (ANC <750/mm³)
- Anemia (Hgb <8,0 g/dL)
- Trombocitopenia (plaquetas <50,000/mm³)
- ALT (> 5.0 x ULN)
- AST (> 5.0 x ULN)
- Bilirrubina (> 2.5 x ULN)
- Amilasa (> 2.0 x ULN)

Referencias: ULN: Sobre el límite normal. ANC: Cuento absoluto de neutrófilos

SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para este medicamento.

No hay ninguna experiencia de sobredosis de este medicamento. Sin embargo hay unos pocos datos sobre las consecuencias de la ingesta de sobredosis agudas de Lamivudina y Zidovudina en el humano. No hubieron casos fatales y todos los pacientes se recuperaron. No se encontraron signos o síntomas específicos luego de sobredosis. De existir sobredosis, deberá vigilarse al paciente en busca de toxicidad y se aplicará el tratamiento de apoyo estándar que fuese necesario. Como Lamivudina es dializable, puede utilizarse hemodialisis continua para el tratamiento de la sobredosis, si bien esto no se ha estudiado. La hemodialisis y la diálisis peritoneal parecen tener efecto limitado sobre la eliminación de Zidovudina, pero fomentan la eliminación de su metabolito glucurónico. **ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCAÑO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA: HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247 HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

Información para pacientes: Este medicamento no es una cura para la infección por VIH y los pacientes pueden seguir experimentando enfermedades asociadas con la infección del VIH, incluyendo infecciones oportunistas. Los pacientes deben ser advertidos de que el uso de este medicamento no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión de VIH a otros a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. Asimismo los pacientes deben ser informados que las mayores toxicidades de este medicamento son la neutropenia y la anemia.

Los pacientes deben tener en mente la extrema importancia de realizar puntualmente los conteos sanguíneos durante la terapia, especialmente pacientes con enfermedad VIH avanzada. También deben ser advertidos de la importancia de tomar este medicamento tal como le ha sido prescripto.

CONSERVACION

A temperatura menor a 30°C. Mantener al abrigo de la luz.

PRESENTACION

Envases que contienen 60 comprimidos recubiertos.

Fecha de Última Revisión: Septiembre 2001.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 49.870



Absolutamente Confiable

LABORATORIO LKM S.A.
 Artilleros 2438 (C1428AUN) - C.A.B.A., Argentina.
 Director Técnico: Mario Malaspina, Farmacéutico.
 Elab. en: en Monroe 1378, C.A.B.A., Argentina.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MUVIDINA®
LAMIVUDINA 150 mg
ZIDOVUDINA 300 mg



Absolutamente Confiable

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada.

Advertencia

La Zidovudina, uno de los dos compuestos activos de este medicamento ha sido asociada con toxicidad hematológica incluyendo neutropenia y anemia severa, particularmente en pacientes con enfermedad HIV avanzada. El uso prolongado de la Zidovudina ha sido asociado con miopatía sintomática Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados con el uso de nucleósidos análogos solos ó en combinación, incluyendo Zidovudina, Lamivudina y otros antirretrovirales.

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	150,00 mg
Zidovudina	300,00 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio coloidal, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio y Opadry Blanco	c. s.

Código ATC: J05AR01

ACCION TERAPEUTICA: Antiviral.

INDICACIONES

ESTE MEDICAMENTO EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV.

MUVIDINA está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 12 años de edad infectados con el HIV, con una inmunodeficiencia progresiva (recuento de células CD4 de ≤ 500 células/mm³). La Lamivudina en asociación con la Zidovudina reduce la carga viral del VIH-1 y aumenta el recuento de células CD4. Los datos clínicos indican que la Lamivudina en asociación con la Zidovudina solamente, o en asociación con regímenes terapéuticos que contienen Zidovudina, produce una reducción importante del peligro de progreso de la enfermedad y de muerte.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción:

Lamivudina: La Lamivudina es un nucleósido análogo sintético. Intracelularmente es fosforilada a su metabolito activo 5'-trifosfato, Lamivudina trifosfato (L-TP). El principal modo de acción de L-TP es la inhibición de transcriptasa reversa (RT) vía terminación de la cadena DNA, luego de la incorporación del nucleósido análogo. L-TP es un débil inhibidor de las polimerasas DNA (alfa) y (beta) y polimerasa mitocondrial DNA (gamma).

Zidovudina: La Zidovudina es un nucleósido análogo sintético, intracelularmente es fosforilada a su metabolito activo 5'-trifosfato, Zidovudina (ZDV-TP). El principal modo de acción de ZDV-TP es inhibición de RT vía terminación de cadena DNA, después de la incorporación del nucleósido análogo. ZDV-TP es un inhibidor débil de la polimerasa DNA (alfa) y polimerasa mitocondrial DNA (gamma) y ha sido reportada en el DNA de células de cultivo.

La Lamivudina y la Zidovudina son inhibidores potentes y selectivos del VIH - 1 y VIH - 2. Se ha demostrado que la Lamivudina es fuertemente sinérgica con Zidovudina, inhibiendo la duplicación del VIH en cultivos de células. Ambos fármacos son secuencialmente metabolizados por las quinasas intracelulares en 5' - trifosfato. El trifosfato de la Lamivudina y el trifosfato de la Zidovudina son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa de VIH, conduciendo a la terminación de la cadena del ADN luego de la incorporación en el nucleósido análogo. Los trifosfatos de la Lamivudina y de la Zidovudina tienen mucha menor afinidad con las ADN polimerasas de la célula huésped.

Actividad antiviral in vitro: La relación entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la Lamivudina y/o Zidovudina y la respuesta clínica al tratamiento, continúan siendo investigadas. 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 la mayoría de los pacientes que han recibido Lamivudina como monoterapia o en combinación con Zidovudina, fueron aisladas cepas de VIH genotípicamente resistentes a la Lamivudina dentro de las 12 semanas. En algunos pacientes que presentan resistencia a la 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 VIH - 1 resistentes, tanto a la Lamivudina y Zidovudina, han sido aisladas en pacientes luego de una terapéutica prolongada con Lamivudina/Zidovudina. La resistencia dual requiere la presencia de múltiples mutaciones, en el gen de la transcriptasa reversa, siendo la 333 la principal. Es desconocida la incidencia y la duración necesaria de la terapia combinada antes de que ocurra resistencia dual.

Lamivudina: Cepas aisladas resistentes de VIH - 1 seleccionadas *in vitro* 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 VIH 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 VIH - 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 la Didanosina y la 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 VIH 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 de Zidovudina como monoterapia, siendo la mutación en 151 la más comúnmente asociada con resistencia a múltiples drogas. Esta mutación en combinación con las mutaciones en 62, 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 por el intestino. La biodisponibilidad oral de la Lamivudina en el adulto suele ser entre un 80 - 85 % y la de Zidovudina, entre un 60 - 70%.

El grado de absorción de Lamivudina y Zidovudina (ABC_{inf}) y los cálculos de la vida media, luego de la administración de este medicamento con la comida, fueron parecidos cuando se compararon con los de los sujetos en ayunas, si bien la velocidad de absorción (C_{max}, T_{max}) fue menor. Sobre la base de estos datos este medicamento puede administrarse con y sin comida. Los estudios con Lamivudina y Zidovudina por vía intravenosa demostraron que el volumen aparente medio de distribución fue 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 (< 36% de la albúmina sérica *in vitro*). El enlace de Zidovudina con las proteínas plasmáticas es de 34-48%. 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 o su relación con 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 a lo reducido del metabolismo hepático (5 a 10%) y lo bajo de su ligadura plasmática. El 5'- glucurónido 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 5 a 7 horas. La depuración sistémica media 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. Es preciso reducir la dosis para los pacientes con una depuración de la crea-

120086-03

tinina 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.

DOSIS Y ADMINISTRACION

No debe administrarse este medicamento a pacientes de bajo peso (< 50 kg), por no permitir la reducción de la dosis de Lamivudina.

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis recomendada de MUVIDINA es un comprimido dos veces al día. Este medicamento puede administrarse con o sin alimentos. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional con experiencia en el tratamiento de la infección con VIH.

Insuficiencia renal: Las concentraciones de Lamivudina y Zidovudina ascienden en pacientes con compromiso renal, debido a la disminución de la depuración. Por lo tanto, como pudiera ser necesario ajustar las dosis de estos fármacos, se recomienda usar los preparados de Lamivudina y Zidovudina por separado en pacientes con una función renal disminuida (depuración Creatinina ≤ 50 ml/min.). Deberán consultarse los datos de prescripción completa para los dos preparados.

Insuficiencia hepática: Se está investigando la influencia del compromiso hepático sobre los niveles de Lamivudina. Está última se elimina principalmente por vía renal.

Sobre la base de los datos preliminares de la inocuidad, no es necesario ajustar la dosis. No obstante, los pocos datos disponibles sobre pacientes con cirrosis indican que puede darse una acumulación de Zidovudina en casos de compromiso hepático, debido a la disminución de la glucuronidación. Como puede ser necesario ajustar la dosis de Zidovudina, se recomienda administrar los dos preparados por separado a los pacientes con compromiso hepático serio. Deberán consultarse los datos de prescripción completos para los dos preparados.

Ajustes posológicos en pacientes con reacciones adversas hematológicas: Puede ser necesario ajustar la dosis de Zidovudina si la hemoglobina desciende por debajo de 9 g/dl ó 5,59 mmol/l o si la cuenta de neutrófilos desciende por debajo de $1,0 \times 10^9$. Esto es más probable en pacientes con malas reservas de la médula ósea antes del tratamiento, especialmente en aquellos con una enfermedad del VIH avanzada. Como no es posible ajustar la posología de este medicamento, deberán utilizarse los preparados de Zidovudina y Lamivudina por separado. El médico deberá consultar los datos de prescripción de estos dos fármacos.

Anclanos: No hay datos específicos, no obstante, se aconseja, un cuidado especial con este grupo de pacientes debido a los cambios relacionados con la edad, tales como la disminución de la función renal y los cambios de los parámetros hematológicos.

CONTRAINDICACIONES

MUVIDINA está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del preparado. Zidovudina está contraindicada en pacientes con recuento de neutrófilos anormalmente bajo ($< 0,75 \times 10^9 / l$) o niveles anormalmente bajos de hemoglobina ($< 7,5$ g/dl ó 4,65 mmol/l). Por lo tanto este medicamento está contraindicado en estos pacientes.

ADVERTENCIAS

Este medicamento es una mezcla de Lamivudina y Zidovudina. Ordinariamente no debe administrarse concomitantemente con Lamivudina ó Zidovudina. Los pacientes tratados con MUVIDINA o cualquier otro medicamento antirretroviral pueden continuar contrayendo infecciones oportunistas o sufriendo otras complicaciones de la infección con el VIH. Por lo tanto, deben ser estrechamente vigilados por médicos con experiencia en el tratamiento de las enfermedades asociadas con el VIH. Debe comunicarse a los pacientes que no se ha demostrado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo este, impidan el peligro de transmitir el VIH a otras personas, a través de contacto sexual o de contaminación de la sangre. Deberá continuarse adoptando las precauciones necesarias.

Hematológicos: Puede presentarse anemia, neutropenia o leucopenia (generalmente secundaria a la neutropenia) en pacientes con una infección avanzada sintomática con el VIH que estén recibiendo Zidovudina y por lo tanto deberán vigilarse cuidadosamente los parámetros hematológicos (ver contraindicaciones) de los pacientes que reciben MUVIDINA. Estos efectos hematológicos no suelen observarse antes de 4-6 semanas de tratamiento. En el caso de los pacientes con una enfermedad del VIH sintomática avanzada, se recomienda realizar análisis de sangre por lo menos cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, y por lo menos una vez al mes de allí en adelante.

En pacientes en los primeros estadios de la enfermedad del VIH, las reacciones hematológicas adversas son poco frecuentes. Dependiendo del estado global del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo, de uno a tres meses. Disminuciones de la hemoglobina de más del 25% desde la línea base y descensos del recuento de neutrófilos de más del 50% desde la línea base, pueden exigir una vigilancia más frecuente. Puede ser necesario ajustar la posología de la Zidovudina si hubiera anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con MUVIDINA, o en pacientes con compromiso existente de la médula ósea, por ej. hemoglobina < 9 g/dl (5,59 mmol/l) o recuento de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9 / l$. Como no es posible ajustar la dosis de MUVIDINA deberán usarse la Zidovudina y la Lamivudina por separado. Los médicos deberán consultar los datos sobre la prescripción de ambos fármacos.

Supresión de la médula ósea: Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes con compromiso de la médula ósea, evidenciado por conteo de granulocitos < 1000 células/mm³ o hemoglobina $< 9,5$ g/dL. Se recomienda efectuar frecuentes conteos sanguíneos en pacientes con enfermedad HIV avanzada quienes son tratados con este medicamento. Para individuos afectados por VIH y pacientes con enfermedad VIH temprana ó asintomática se recomiendan conteos sanguíneos periódicos.

Niños: No hay suficientes datos sobre el uso de Lamivudina en este grupo etario, por lo tanto, MUVIDINA no está indicado en niños menores de 12 años. Los médicos deberán consultar los datos sobre la prescripción de ambos fármacos.

Anomalia hepática/acidosis láctica: Acidosis láctica y anomalía hepática, incluyendo casos fatales, han sido reportadas con el uso de nucleósidos análogos, solos ó en combinación, incluyendo Lamivudina, Zidovudina y otros antirretrovirales. La mayoría de los casos se han presentado en mujeres. Pueden ser factores de riesgo la obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos. Se debe tener cuidado cuando se administra este medicamento a pacientes con conocidos factores de riesgo por enfermedad hepática, aunque se han reportado casos en pacientes sin ningún factor de riesgo conocido. Han habido apariciones excepcionales, pero potencialmente fatales, de acidosis láctica en ausencia de hipotermia y de hepatomegalia grave con esteatosis en pacientes tratados con Zidovudina. No se sabe si estos eventos estuvieron causalmente relacionados con Zidovudina, pero fueron comunicados de pacientes HIV positivos sin SIDA. Deberá suspenderse el tratamiento con este medicamento en presencia de niveles rápidamente ascendentes de las aminotransferasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida.

Otros efectos indeseables: Excepcionalmente, se han presentado casos de pancreatitis entre los pacientes tratados con Lamivudina y Zidovudina. No obstante, no está claro si fueron debido a los fármacos o a la enfermedad del VIH subyacente. El tratamiento con este medicamento deberá abandonarse inmediatamente si aparecieran signos o síntomas clínicos, o anomalías de laboratorio que indiquen pancreatitis.

Miopatía: Miopatía y miositis con cambios patológicos similares a los producidos por la enfermedad por VIH, fueron asociados con el uso prolongado de Zidovudina, por lo tanto, puede ocurrir con el tratamiento con MUVIDINA.

Todos los pacientes que reciben MUVIDINA deberán ser monitoreados a fin de detectar tempranamente alteraciones hepáticas, pancreáticas, neurológicas o hematológicas. Se deberán tomar precauciones adicionales en el seguimiento cuando se administre MUVIDINA a pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de hepatopatía, como por ejemplo, mujeres obesas, pacientes con hepatitis o antecedentes de la misma, pacientes con hepatomegalia o cualquier otro factor de riesgo para la misma.

PRECAUCIONES

Se recomienda reducir la dosis de Lamivudina en pacientes con bajo peso (< 50 kg), por lo tanto, no debe administrarse MUVIDINA a tales pacientes, por no permitir adecuar la dosis. Se recomienda administrar los preparados de Lamivudina y Zidovudina por separado cuando sea necesario ajustar la dosis de cualquiera de ellos. En tales casos, el médico deberá consultar los datos sobre la prescripción de cada uno de estos fármacos. Deberá informarse a los pacientes los peligros del uso concomitante de medicamentos autoadministrados. Este medicamento deberá ser administrado con cautela en pacientes con hepatopatía crónica avanzada debida a la infección crónica con el virus de la hepatitis B, dado que hay un pequeño riesgo de hepatitis de rebote si se interrumpe Lamivudina.

Pacientes con VIH y virus de hepatitis B. coinfección: Algunos pacientes con infección VIH quienes han tenido enfermedad crónica hepática debido a infección con el virus de hepatitis B, experimentaron evidencia clínica ó de laboratorio de hepatitis recurrente hasta la discontinuación de la Lamivudina. Las consecuencias pueden ser más severas en pacientes con enfermedad hepática decompensada.

Pacientes con daño en la función renal: Reducción en las dosis de Lamivudina y Zidovudina se recomiendan para pacientes con la función renal dañada. Pacientes con clearance de creatinina ≤ 50 mL no deben recibir este medicamento.

Interacciones medicamentosas: No se han realizado estudios de interacción con MUVIDINA. Efectos de drogas administradas concomitantemente con Lamivudina ó Zidovudina sobre el ABC*. La modificación de las dosis habituales de Lamivudina y Zidovudina no están garantizadas con la administración concomitante de las siguientes drogas:

Drogas que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Lamivudina: CONCENTRACIONES DE LAMIVUDINA

Droga coadministrada dosis	Lamivudina dosis	Nº de pacientes	ABC (%)	Variabilidad	Concentración de droga coadministrada
Nelfinavir 750 mg cada 8 hs x 7-10 días	dosis única de 150 mg	11	10	95% IC: 1-20%	sin cambio significativo
Trimetoprima 160 mg	dosis única	14	43	90%	sin cambio significativo
Sulfametoxazol 800 mg/día x 5 días	de 300 mg			IC:32-55%	

Drogas que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Zidovudina: CONCENTRACIONES DE ZIDOVUDINA.

Droga coadministrada dosis	Zidovudina dosis	Nº de pacientes	ABC (%)	Variabilidad	Concentración de droga coadministrada
Atovaquona 750 mg cada 12 hs. con la comida	200 mg cada 8 hs	14	aumento 31	Rango 23-78%**	sin cambio significativo
Fluconazol 400 mg/día	200 mg cada 8 hs	12	aumento 74	95% IC: 54-98%	no informado
Metadona 30-90 mg/día	200 mg cada 4 hs	9	aumento 43	Rango 16-64%**	sin cambio significativo
Nelfinavir 750 mg cada 8 hs. x 7-10 días	dosis única de 200 mg	11	disminución 35	Rango 28-41%	sin cambio significativo
Probenecid 500 mg cada 6 hs. x 2 días	2 mg/kg cada 8 hs x 3 días	3	aumento 106	Rango 100-170%**	no determinado
Ritonavir 300 mg cada 6 hs. x 4 días	200 mg cada 8 hs x 4 días	9	disminución 25	95% IC: 15-34%	sin cambio significativo
Acido valproico 250 mg o 500 mg cada 8 hs. x 4 días	100 mg/h x 4 días	6	aumento 80	Rango	no determinado

ABC: Area bajo la curva.

IC: Intervalo de confianza.

*: Esta tabla no incluye todas.

** : Rango estimado.

Como MUVIDINA contiene Lamivudina y Zidovudina, las interacciones que se han identificado con estos dos agentes también pueden tener lugar con MUVIDINA. La probabilidad de interacciones metabólicas con Lamivudina es escasa debido a su limitado metabolismo y enlace con las proteínas plasmáticas, y a su depuración renal casi completa. De la misma forma, Zidovudina se une poco con las proteínas, pero es eliminada principalmente por conjugación hepática como metabolito glucuronidado inactivo. La siguiente lista representa algunos de los fármacos con los que se debe tener cuidado:

Lamivudina: La administración de Trimetoprima, un compuesto de Cotrimoxazol, causa un aumento del 40% de los niveles plasmáticos de Lamivudina a las dosis terapéuticas. No obstante, y a menos que el paciente presente compromiso renal, no es necesario ajustar la dosis de Lamivudina. Lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del Cotrimoxazol. Debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de administrar Cotrimoxazol con MUVIDINA a pacientes con compromiso renal. Deberá tenerse presente la posibilidad de interacciones con otros fármacos administrados concomitantemente, en especial cuando su vía de eliminación principal sea renal.

Zidovudina: La coadministración de Zidovudina y Lamivudina produce un aumento del 13% de la exposición a la primera y un incremento del 28% de los niveles plasmáticos máximos. Esto no se considera importante para la seguridad del paciente y por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

La Zidovudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de la Lamivudina. Se ha comunicado que los niveles hematológicos de Fentoina son bajos en algunos pacientes que reciben Zidovudina, mientras que en un paciente, se observó un nivel elevado. Estas observaciones indican que las concentraciones de Fentoina deben vigilarse cuidadosamente en los pacientes que reciben este medicamento y Fentoina. El uso de Paracetamol durante el tratamiento con Zidovudina en una prueba controlada con Placebo fue asociado con una incidencia mayor de neutropenia especialmente luego del tratamiento a largo plazo. No obstante, los datos farmacocinéticos disponibles indican que el Paracetamol, a las dosis estudiadas, no aumenta los niveles plasmáticos de Zidovudina ni de su metabolito glucuronido. Otros fármacos, (además de Aspirina, Codeína, Morfina, Indometacina, Cetoprofeno, Naproxofeno, Oxapropén, Loracepán, Cimetidina, Clotiftrato, Dapsona e Isoprosino), pueden cambiar el metabolismo de la Zidovudina al inhibir competitivamente la glucuronidación, o al inhibir directamente el metabolismo microsomal hepático. Deberán tomarse precauciones antes de utilizar tales fármacos, especialmente en tratamientos a largo plazo, concomitantemente con MUVIDINA. El tratamiento concurrente, especialmente a corto plazo, con fármacos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (ej. Pentamicina sistémica, Dapsona, Pirimetamina, Cotrimoxazol, Anfotericina, Flucitocina, Ganciclovir, Interferon, Vincristina, Vinblastina y Doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a la Zidovudina. De administrarse algunos de los fármacos mencionados, debe tenerse especial cuidado en vigilar la función renal y los parámetros hematológicos y de ser necesario, reducir la dosis de uno o ambos fármacos. El análogo de nucleósido Ribavirina antagoniza la actividad antiviral *in vitro* de la Zidovudina y por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de MUVIDINA con este fármaco. Como algunos pacientes que reciben este medicamento pueden desarrollar infecciones oportunistas, es posible considerar el uso concomitante de un tratamiento profiláctico antimicrobiano. Tal profilaxis puede incluir: Cotrimoxazol, Pentamidina en aerosol, Pirimetamina y Aciclovir. Los pocos datos disponibles de pruebas clínicas no indican un riesgo mucho mayor de reacciones adversas a Zidovudina en presencia de tales fármacos. Los pocos datos disponibles indican que Probenecid aumenta el promedio de la vida media y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de Zidovudina al disminuir la glucuronidación. La excreción renal del glucuronido (y posiblemente de Zidovudina en sí) disminuye en presencia del Probenecid.

Carcinogénesis:

Lamivudina: Los estudios a largo plazo en ratas y ratones no mostraron diferencias en el potencial carcinogénico a exposiciones hasta 10 veces (ratones) y 58 veces (ratas) a las observadas en humanos a dosis terapéuticas recomendadas.

Zidovudina: Fue administrada oralmente en 3 dosis diferentes a grupos separados de ratas y ratones (60 hembras y 60 machos en cada grupo). Las dosis diarias únicas iniciales fueron 30, 60, y 120 mg/kg/día en ratones y 80, 220 y 600 mg/kg/día en ratas. Las dosis en ratones fueron reducidas a 20, 30, y 40 mg/kg/día, después de 90 días por anemia relacionada con el tratamiento, sin embargo en ratas solamente la dosis alta fue reducida a 450 mg/kg/día en el día 91 y luego a 300 mg/kg/día en el día 279. En 7 ratones, aparecieron tardamente (luego de 19 meses) neoplasias vaginales (5 carcinomas de células escamosas no metastásicas, un papiloma de células escamosas y un pólipo escamoso), en animales que recibieron altas dosis. Un papiloma vaginal de células escamosas apareció tardamente en un animal que recibió una dosis media. No fueron encontrados tumores vaginales a bajas dosis. En 2 ratas, aparecieron tardamente (luego de 20 meses) carcinomas vaginales de células escamosas no metastásicos en animales que recibieron altas dosis. No ocurrieron tumores vaginales a medias o bajas dosis. Ningún otro tumor relacionado con la droga fue observado. Las dosis que producen tumores en ratas y ratones fueron aproximadamente 24 y 3 veces, respectivamente, mayores a la estimada para el humano con la dosis terapéutica recomendada de 100 mg cada 4 horas. Dos estudios de carcinogenicidad transplacental fueron realizados en ratones. Uno con Zidovudina a dosis de 20 mg/kg/día ó 40 mg/kg/día, desde el 10º día de gestación, parto y lactancia con dosis que continuaron en las crías durante 24 meses. Las dosis utilizadas fueron 3 veces superiores a las terapéuticamente recomendadas en humanos. Luego de 24 meses, con la dosis más alta, hubo un aumento en la incidencia de tumores vaginales, sin modificarse los tumores hepáticos, pulmonares o de cualquier otro órgano. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de otros estudios estándares en ratones.

Mutagenicidad:

Lamivudina: Fue negativo en el screen de mutagenicidad microbica, en una prueba de transformación celular *in vitro*, en un test de micronúcleos en rata, en una prueba citogenética en la médula ósea de rata y en una prueba de síntesis de ADN en hígado de rata. Fue mutagénico en una prueba de linfoma de ratón y clastogénico en una prueba citogenética usando linfocitos humanos cultivados.

Zidovudina: Fue mutagénico en una prueba de linfoma de ratón, positivo en una prueba de transformación celular *in vitro*, clastogénico en una prueba citogenética usando linfocitos humanos cultivados y positivo en pruebas de micronúcleos en rata y ratón luego de repetidas dosis. Fue negativo en una prueba citogenética en ratas recibiendo dosis única.

Fertilidad:

Lamivudina: En un estudio de reproducción en ratas machos y hembras recibiendo dosis de hasta 130 veces la dosis usual del adulto calculada en relación a la superficie corporal, no mostró evidencias de alterar la fertilidad (utilizando el promedio de la concepción) y ningún efecto en la sobrevivencia, crecimiento y desarrollo de las crías en destete.

Zidovudina: En ratas machos y hembras recibiendo dosis de hasta 7 veces la dosis usual del adulto en relación a la superficie corporal, no mostró evidencias de alterar la fertilidad, utilizando el promedio de la concepción.

Embarazo: No se recomienda la administración de MUVIDINA durante los tres primeros meses del embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo para el feto. Solamente deberá considerarse la administración de MUVIDINA durante el embarazo si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Lactancia: Se recomienda a fin de efectivizar el control y prevención que las madres que infectadas con VIH