



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 ($0,75 \times 10^3/\text{mm}^3$) 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 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. (Ver indicaciones).

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 $250 \text{ cel}/\text{mm}^3$ o en varones adultos con CD4+ mayor de $400 \text{ cel}/\text{mm}^3$, 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 $\leq 50 \text{ ml}/\text{min}$ 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 citogenética en el que se utilizaron linfocitos humanos de cultivo. Lamivudina resulto negativo en un ensayo de mutagénesis microbiano, en un ensayo de transformación celular *in vitro*, en una prueba de micronúcleos de rata, en un ensayo citogenética 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 cuan 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 citogenética en el que se utilizaron linfocitos humanos de cultivo y positiva en pruebas de micronúcleos de ratones y ratas luego de repetidas dosis. Resulto negativa en un estudio citogenética 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 neoplasmas hepatocelulares 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 se clasifican en la categoría C. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Muvidina® Plus sólo 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 post-natal 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 más de 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 responden 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 $\leq 50 \text{ ml}/\text{min}$. (Ver precauciones: Pacientes con función renal deteriorada y posología y administración).

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 $< 1000 \text{ células}/\text{mm}^3$ o una hemoglobina $< 9,5 \text{ g}/\text{dl}$.

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 significativas 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 Ganciclovir, Interferón-alfa y agentes supresores o citotóxicos de la médula puede aumentar la toxicidad hematológica de Zidovudina.

Nevirapina:

Rifampicín/Rifabutín: 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 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 recobraron. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto insignificante en la eliminación de Zidovudina pero sí 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 CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ:

(011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

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

PRESENTACION: Muvidina® Plus envases con 60 comprimidos recubiertos.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“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.

Fecha de última revisión: Septiembre 2012.

Knight®

Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.874.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando,

Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para: **Laboratorio LKM S.A.**

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

120825-00

