



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

2394

BUENOS AIRES, 13 MAR. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013005-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MIVUTEN / LAMIVUDINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 300 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; aprobada por Certificado N° 56.357.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

UP  
AS  
1



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 2394

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIVUTEN / LAMIVUDINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 300 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, aprobada por Certificado N° 56.357 y Disposición N° 4886/11, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 262, 263, 307, 308, 351 y 352, para los



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 2394

rótulos, de fojas 264 a 290, 309 a 335 y 353 a 379, para los prospectos y de fojas 291 a 305, 336 a 350 y 380 a 394, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4886/11 los rótulos autorizados por las fojas 262 y 263, los prospectos autorizados por las fojas 264 a 290 y la información para el paciente autorizada por las fojas 291 a 305, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.357 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013005-16-2

DISPOSICIÓN N° 2394

VP  
JES



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2394** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.357 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MIVUTEN / LAMIVUDINA - TENOFOVIR  
DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración:  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 300 mg - TENOFOVIR  
DISOPROXIL FUMARATO 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4886/11.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004110-09-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6672/12.	Rótulos de fs. 262, 263, 307, 308, 351 y 352, corresponde desglosar de fs. 262 a 263. Prospectos de fs. 264 a 290, 309 a 335 y 353 a 379, corresponde desglosar de fs. 264 a 290.

UP  
AH

1



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

		Información para el paciente de fs. 291 a 305, 336 a 350 y 380 a 394, corresponde desglosar de fs. 291 a 305.-
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.357 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

13 MAR. 2017

Expediente Nº 1-0047-0000-013005-16-2

DISPOSICIÓN Nº **2394**

Jfs

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Laboratorios  
RICHMOND

13 MAR. 2017

239



MIVUTEN®

**PROYECTO DE RÓTULO**

**MIVUTEN®**  
**LAMIVUDINA 300 mg**  
**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

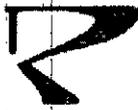
**Fórmula Cualicuantitativa:**

Cada comprimido recubierto contiene:

<b>Principios Activos</b>	<b>Cantidad</b>
Lamivudina	300 mg
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg
<b>Excipientes</b>	
Almidón de maíz pregelatinizado	100 mg
Crospovidona	78 mg
Dióxido de silicio coloidal	3 mg
Dióxido de titanio	1,80 mg
Estearato de magnesio	12 mg
Hipromelosa 2910/5	9,70 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Laca yellow subset FCF (FD&C N°6)	0,04 mg
Metilparabeno	0,15 mg
Poliethylenglicol 80001	2,76 mg
Polivinilpirrolidona K-30	18 mg
Silicato de calcio	76 mg
Talco	62,60 mg

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

**Posología:**

Ver prospecto adjunto.

**Conservación:**

Conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar ni freezar.

**Presentación:**

30 comprimidos recubiertos

**Advertencia de uso:**

Este producto está envasado en un blister especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blister al momento de usarlo.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 56.357**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**

Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

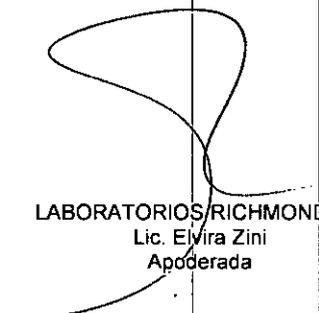
**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorio Arcano S.A.  
Laboratorios Argenpack S.A.

**"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"**

2

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Fárm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**MIVUTEN®**  
**LAMIVUDINA 300 mg**  
**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

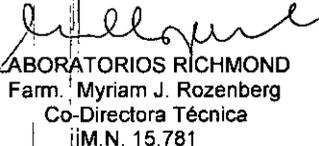
**Fórmula Cualicuantitativa:**

Cada comprimido recubierto contiene:

<b>Principios Activos</b>	<b>Cantidad</b>
Lamivudina	300 mg
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg
<b>Excipientes</b>	
Almidón de maíz pregelatinizado	100 mg
Crospovidona	78 mg
Dióxido de silicio coloidal	3 mg
Dióxido de titanio	1,80 mg
Estearato de magnesio	12 mg
Hipromelosa 2910/5	9,70 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Laca yellow subset FCF (FD&C N°6)	0,04 mg
Metilparabeno	0,15 mg
Polietilenglicol 8000	2,76 mg
Polivinilpirrolidona K-30	18 mg
Silicato de calcio	76 mg
Talco	62,60 mg

**ACCION TERAPÉUTICA**

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

3

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Eivira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

VIH.  
Código ATC: J05AR12

### INDICACIONES

Está indicado para el tratamiento de la infección opr HIV en combinación con otros agentes antirretrovirales.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de acción

##### **Lamivudina**

Es un análogo nucleosídico sintético que actúa sobre el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el virus de la Hepatitis B (VHB). Se metaboliza intracelularmente a su fracción activa lamivudina-5'-trifosfato.

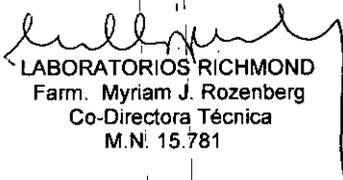
Su principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. El trifosfato presenta actividad inhibidora selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*, también es activo frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina.

##### **Tenofovir disoproxil fumarato**

Es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil es absorbido y transformado al principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. El difosfato de tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ . A concentraciones de hasta 300  $\mu\text{mol/l}$ , se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

#### Actividad antiviral

##### **Lamivudina**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

4

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Évira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

**Actividad antiviral in vitro en líneas celulares:** Los valores CI50 (50% de concentración inhibitoria) para lamivudina estuvieron en el rango de 0,003  $\mu\text{M}$  a 15 $\mu\text{M}$ . Los valores de CI50 para lamivudina contra diferentes clases de HIV-1 (A-G) estuvieron entre 0,001  $\mu\text{M}$  y 0,120  $\mu\text{M}$ , contra HIV-2 entre 0,003 y 0,120 en células mononucleares sanguíneas periféricas. Ribavirin (50  $\mu\text{M}$ ) disminuye la actividad anti-HIV-1 de lamivudina en 3,5 veces en células MT-4. En las células MT-4 infectadas con HIV-1, la lamivudina en combinación con zidovudina exhiben actividad antirretroviral sinérgica.

### **Tenofovir disoproxil fumarato**

La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición (CI50) de la cepa salvaje VIH-1III B de referencia de laboratorio es 1-6  $\mu\text{mol/l}$  en líneas celulares linfoides y 1,1  $\mu\text{mol/l}$  para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMCs. Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIH BaL en macrófagos/células monocíticas primarias.

Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una CI50 de 4,9  $\mu\text{mol/l}$  en células MT-4.

### Resistencia

#### **Lamivudina**

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio en un aminoácido M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con un tratamiento antirretroviral que incluya lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad muy reducida a lamivudina y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a la alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTI (Inhibidores de la Transcriptasa Inversa análogos de nucleósidos) activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por lo tanto, en el caso de aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

con lamivudina, sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la TI (transcriptasa inversa) M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y estavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso menor a 4 veces en la sensibilidad a didanosina; se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia los linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

#### ***Tenofovir disoproxil fumarato***

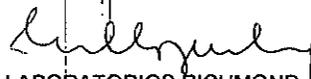
Tenofovir disoproxil fumarato debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen cepas portadoras de la mutación K65R. Además, tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y da lugar a una disminución de bajo nivel de la sensibilidad a tenofovir.

En ensayos de laboratorio realizados en pacientes que habían sido previamente tratados, se ha valorado la actividad anti-VIH de tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) frente a cepas de VIH-1 resistentes a los inhibidores de nucleósidos. Los resultados indican que los pacientes cuyo VIH expresa 3 o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostraron sensibilidad reducida al tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato).

#### **Resistencia cruzada**

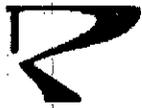
#### ***Lamivudina***

Mutaciones lamivudina-resistentes a VIH-1 presentaron resistencia cruzada a didanosina o zalcitabina. En algunos pacientes tratados con zidovudina más didanosina o zalcitabina, han surgido aislados resistentes a múltiples inhibidores de la transcriptasa inversa, incluyendo lamivudina. La relevancia clínica de los cambios genotípicos y fenotípicos asociados con la terapia de lamivudina no ha sido del todo establecida.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

6

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

## Farmacocinética

### Absorción

#### **Lamivudina**

Se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad por vía oral de lamivudina en adultos está normalmente entre 80 % y 85 %. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio ( $T_{m\acute{a}x}$ ) hasta las concentraciones séricas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) es de aproximadamente una hora.

Según los datos derivados de un estudio en voluntarios sanos, a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día, la  $C_{m\acute{a}x}$  y la  $C_{m\acute{i}n}$  medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2  $\mu\text{g/ml}$  (24 %) y 0,09  $\mu\text{g/ml}$  (27 %), respectivamente. El AUC promedio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (18 %). A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la  $C_{m\acute{a}x}$  y la  $C_{m\acute{i}n}$  medias (CV) en el estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0  $\mu\text{g/ml}$  (26 %), 0,04  $\mu\text{g/ml}$  (34 %) y 8,9  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %), respectivamente.

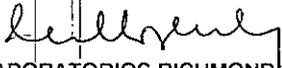
La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la  $T_{m\acute{a}x}$  y a una menor  $C_{m\acute{a}x}$  (reducida en un 47 %). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

#### **Tenofovir disoproxil fumarato**

Tras la administración oral en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxil fumarato es rápidamente absorbido y convertido en tenofovir. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero, se observan durante la hora siguiente a la administración en ayunas, y dentro de las dos horas cuando se administra con comida.

La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes en ayunas fue aproximadamente de 25%.

La administración de tenofovir disoproxil fumarato luego de comidas ricas en grasas, aumenta la biodisponibilidad oral, con un retraso en el  $T_{m\acute{a}x}$  aproximadamente de una hora y un aumento de aproximadamente 40% en el AUC de tenofovir y de aproximadamente 14 % en el  $C_{m\acute{a}x}$ . Por lo tanto se recomienda tomar tenofovir con las comidas. Sin embargo, la administración de tenofovir con comidas livianas no tiene efectos significativos en la farmacocinética de tenofovir.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

7



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

### Distribución

#### **Lamivudina**

Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es 1,3 l/kg. La semivida de eliminación observada es 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (mayor al 70 %) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, la albúmina (menor al 16 % - 36 % de albúmina sérica, en estudios *in vitro*).

Los escasos datos de los que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente 0,12. El verdadero grado de penetración o relación con la eficacia clínica es desconocido.

#### **Tenofovir disoproxil fumarato**

En un rango de concentración de tenofovir de 0,01 a 25 µg/ml, la unión *in vitro*, de tenofovir a proteínas plasmáticas o del suero humano, es menor a 0,7% y 7,2%, respectivamente. El volumen de distribución en estado estacionario es de 800 ml/kg después de la administración intravenosa de tenofovir.

### Biotransformación

#### **Lamivudina**

La fracción activa, lamivudina trifostato intracelular, presenta una semivida terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas) comparada con la semivida plasmática de lamivudina (de 5 a 7 horas). Se ha demostrado que 300 mg de lamivudina administrados una vez al día, en estado estacionario, son farmacocinéticamente equivalentes, a 150 mg de lamivudina administrados dos veces al día en lo que respecta a la AUC<sub>24</sub> y C<sub>máx</sub> del trifostato intracelular.

El aclaramiento de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5-10 %) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Evíra Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

### **Tenofovir disoproxil fumarato**

Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxil fumarato ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Además, a concentraciones sustancialmente más altas (aproximadamente 300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 implicadas en la biotransformación de medicamentos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil fumarato a una concentración de 100 µmol/l no tuvo efecto en ninguna de las isoformas CYP450, excepto la CYP1A1/2, donde se observó una pequeña reducción (6%), pero estadísticamente significativa del metabolismo del sustrato de CYP1A1/2. Basado en estos datos, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas en las que participen tenofovir disoproxil fumarato y medicamentos metabolizados por CYP450.

### Eliminación

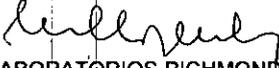
#### **Lamivudina**

Los estudios realizados en pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal.

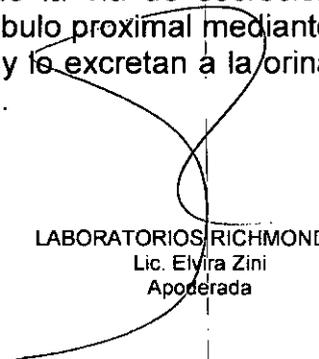
Una interacción con trimetoprima, un constituyente de cotrimoxazol, causa un aumento del 40 % en la exposición a lamivudina a dosis terapéuticas. Esto no requiere ajustar la dosis, a menos que el paciente tenga además una alteración renal. Deberá evaluarse cuidadosamente la administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal.

#### **Tenofovir disoproxil fumarato**

Se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70-80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento total se estima en aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). El aclaramiento renal se estima en aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Tras la administración oral, la vida media final de tenofovir es aproximadamente de 12 a 18 horas. Existen estudios que han establecido que la vía de secreción tubular activa hace pasar el tenofovir a las células del túbulo proximal mediante los transportadores de aniones orgánicos (OATs) 1 y 3 y se excretan a la orina mediante la proteína resistente a polifármacos 4 (MRP4).

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

9

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elyra Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

### POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento deberá iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato puede administrarse con o sin alimentos.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos deben tragarse sin partir.

#### Alteración renal

##### **Lamivudina**

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido al descenso del clearance de creatinina que es inferior a 30 ml/min.

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. Debido al uso de tenofovir disoproxil fumarato en la práctica clínica se han notificado casos de fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal.

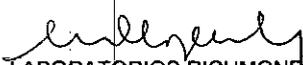
Teniendo en cuenta que tenofovir es secretado principalmente por los túbulos proximales renales, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deberán ser monitoreadas de cerca en pacientes con insuficiencia renal, y la dosis ajustada en cada caso.

No podrán delinearse recomendaciones para pacientes no hemodializados con clearance de creatinina <10 ml/min.

#### Insuficiencia hepática

##### **Lamivudina**

Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave muestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. Según estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática moderada o grave, a menos que esté acompañada de alteración renal.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

10

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

El leve incremento en la exposición a tenofovir en pacientes con deterioro hepático pronunciado parece no justificar realizar un ajuste de dosis en lo que respecta a la función hepática.

Si se requiere ajustar la dosis de alguno de los componentes de MIVUTEN® (lamivudina y/o tenofovir disoproxil fumarato) el médico debe evaluar si puede continuar utilizando MIVUTEN® o si debe tomar cada droga por separado.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

### ADVERTENCIAS

#### Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se informaron acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de los análogos nucleósídicos solos o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Una gran parte de estos casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener particular precaución cuando se administran análogos nucleósidos a cualquier paciente que manifieste hallazgos clínicos o de laboratorio que pudieran sugerir acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de transaminasas elevadas).

#### Infecciones oportunistas

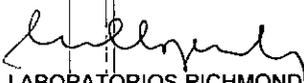
##### **Lamivudina**

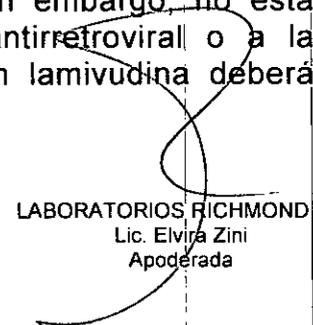
Los pacientes que reciben lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH y, por tanto, deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

#### Pancreatitis

##### **Lamivudina**

Raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por VIH subyacente. El tratamiento con lamivudina deberá

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio indicativos de pancreatitis.

#### Terapia triple con nucleósidos

##### ***Lamivudina/ tenofovir disoproxil fumarato***

Hubo informes de una elevada tasa de falla virológica y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando lamivudina se combinaba con tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, así como con tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en un régimen de una vez al día.

#### Disfunción mitocondrial tras la exposición *in útero*

##### ***Lamivudina/ Tenofovir disoproxil fumarato***

Los análogos de nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in útero* y/o postparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de nucleótidos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones de utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### Peso y parámetros metabólicos:

##### ***Lamivudina/ tenofovir disoproxil fumarato***

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay, en algunos casos, evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorear los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

### Síndrome de Reconstitución Inmune

#### **Lamivudina**

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### **Tenofovir disoproxil fumarato**

Cuando se instaura un TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC.

Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Enfermedad hepática

#### **Lamivudina**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

13

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, se debe consultar también los prospectos de esos medicamentos. Si se interrumpe el tratamiento con lamivudina en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Osteonecrosis

##### **Lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato**

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Efectos óseos

##### **Tenofovir disoproxil fumarato**

En pacientes infectados por VIH, en un ensayo de laboratorio de 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil fumarato con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos *naive*, se observó una pequeña disminución en la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato, la disminución de la DMO de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fue significativamente mayor a las 144 semanas. La disminución en la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas.



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

En otros ensayos (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. Se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Las anomalías óseas (que contribuyen rara vez a las fracturas) pueden asociarse con tubulopatía renal proximal.

### Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

#### ***Tenofovir disoproxil fumarato***

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y con tratamiento antirretroviral corren mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos deben consultar las directrices vigentes para el tratamiento óptimo de la infección por el VIH en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B (VHB).

En caso de tratamiento antiviral concomitante contra la hepatitis B o C, consulte también el prospecto correspondiente a esos medicamentos.

La interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Los pacientes coinfectados por el VIH y el VHB que interrumpen el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato deben ser cuidadosamente monitoreados mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática.

### Uso con determinados fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C

Se ha demostrado que la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y ledipasvir/sofosbuvir aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se utiliza junto con una pauta posológica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). La seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Fárm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

15

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

contexto de ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético no se ha establecido. Se deben considerar los posibles riesgos y beneficios asociados a la coadministración de ledipasvir/sofosbuvir y tenofovir disoproxil fumarato administrado en combinación con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (por ejemplo atazanavir o darunavir), particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir de forma concomitante con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado deben ser controlados para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil fumarato.

### Insuficiencia hepática

Las enzimas hepáticas no metabolizan el tenofovir ni el tenofovir disoproxil fumarato. Pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitoreados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

### PRECAUCIONES

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

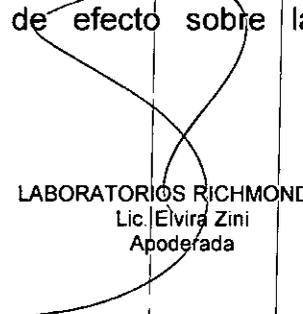
#### **Lamivudina**

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas es baja, debido al limitado metabolismo, la baja unión a proteínas plasmáticas y al casi total clearance renal de la sustancia inalterada.

La administración de 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40 % de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interaccionó. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. Lamivudina carece de efecto sobre la

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

239



MIVUTEN®

farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis.

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente, en especial cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. trimetoprima. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan parcialmente por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, por lo que es improbable que interaccionen con lamivudina.

Se observó un modesto incremento de la  $C_{máx}$  (28 %) de zidovudina cuando se administró con lamivudina, no obstante la exposición general (AUC) no se modifica significativamente. Zidovudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de lamivudina.

Lamivudina no se debe administrar de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Por otro lado, lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina.

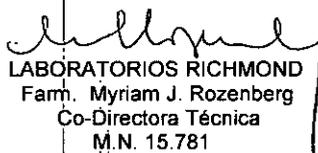
Lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y la cladribina. Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina.

En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con otros medicamentos metabolizados por este sistema (por ej. IPs).

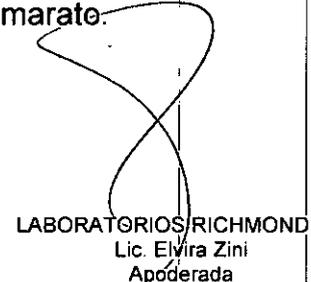
La coadministración de zidovudina da lugar a un aumento del 13 % de la exposición de zidovudina y a un aumento del 28 % en los niveles plasmáticos máximos. Se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

### **Tenofovir disoproxil fumarato**

Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

17

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

Tampoco debe administrarse a Tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente con adefovir dipivoxil.

Puesto que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante proteínas de transporte TAO<sub>h1</sub>, TAO<sub>h3</sub> o MRP4 (p. ej.: cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil fumarato si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2.

Dado que tacrolimus puede afectar a la función renal, se recomienda realizar un cuidadoso seguimiento cuando se administre de forma conjunta con tenofovir disoproxil fumarato.

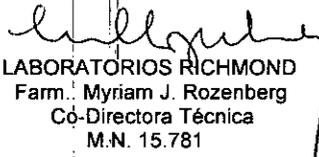
No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina produce un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina.

Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato junto a didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). Una disminución de la dosis a 250 mg de didanosina coadministrada con el tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con informes de altos porcentajes de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.

#### Otras interacciones

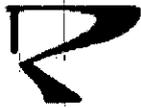
Las interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos se incluyen a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔"; la administración dos veces al día, como "c/12 h", y la administración una vez al día, como "c/24 h").

#### **Tabla 1. Interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Cò-Directora Técnica  
M.N. 15.781

18

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmáx, Cmín	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato)
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Atazanavir/Ritonavir (300 c/24 h/100 c/24 h/300 c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% Cmáx: ↓ 28% Cmín: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmáx: ↑ 34% Cmín: ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada
Lopinavir/Ritonavir (400 c/12 h/100 c/12 h/300 c/24 h)	Lopinavir/ritonavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 51%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada
Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12 h /300 c/24 h)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmín: ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIANs)</b>		
Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con la didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.	No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ Cmáx: ↔	Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% Cmáx: ↑ 68% Cmín: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 42%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 91%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada</p>
<p>Sofosbuvir   (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 19%</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 25% Cmín: ↔</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis.</p>

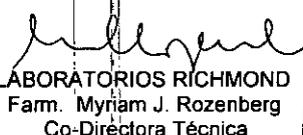
<sup>1</sup> Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.

<sup>2</sup> El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

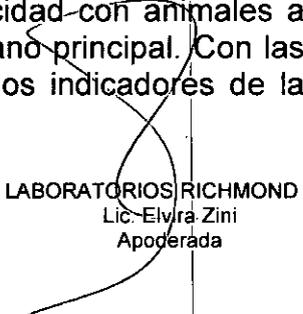
### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

#### **Lamivudina**

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. Con las dosis más altas, se observaron efectos menores sobre los indicadores de la

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

20

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

función hepática y renal, junto con reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos apreciados clínicamente relevantes fueron una reducción en el recuento de eritrocitos y neutropenia.

Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma en ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas de alrededor de 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos.

Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no constituirá un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

En un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos se comparó zidovudina administrada sola con zidovudina combinada con lamivudina, con exposiciones equivalentes a las humanas. El estudio demostró que los fetos expuestos *in útero* a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones mostraron la ausencia de potencial carcinogénico relevante para el hombre.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas, ha mostrado que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

### **Tenofovir disoproxil fumarato**

Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes se produjo a exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición en los pacientes pediátricos o adultos; se produjo toxicidad ósea en monos infectados jóvenes, a exposiciones muy altas después de la administración por vía subcutánea ( $\geq 40$  veces la exposición en los pacientes).



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N.: 15.781

21



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la DMO.

Estudios de genotoxicidad revelaron resultados positivos en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, resultados equívocos en una de las cepas usadas en el test de Ames y resultados ligeramente positivos en un test de SDA en hepatocitos primarios de rata. Sin embargo, el resultado fue negativo en un ensayo *in vivo* del micronúcleo de la médula ósea de ratón.

Los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones sólo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, el tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en estudios peri-postnatales de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

El principio activo tenofovir disoproxil fumarato y sus principales productos de transformación persisten en el medio ambiente.

#### Embarazo

Lamivudina es categoría C y tenofovir categoría B. La seguridad en embarazo humano de esta dosis fija combinada no se ha establecido.

#### Lactancia

Como lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato y el virus pasan a la leche materna, se recomienda que las madres que toman lamivudina no amamenten a sus niños. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus niños bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del VIH postnatal y reacciones adversas serias potenciales en lactantes.

#### **Lamivudina**

Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero.

Las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas para el VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan 24 semanas de edad. No existen datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

### ***Tenofovir disoproxil fumarato***

Se ha observado que tenofovir se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos del tenofovir en recién nacidos/niños. Por tanto, no debe utilizarse durante la lactancia.

### **Insuficiencia hepática**

### ***Lamivudina***

Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. De acuerdo a estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, a menos que esté acompañada de insuficiencia renal.

### ***Tenofovir disoproxil fumarato***

No se han visto importantes alteraciones en la farmacocinética de tenofovir en pacientes con problemas hepáticos, por lo que no se requiere un ajuste de la dosis.

### **Empleo en pediatría**

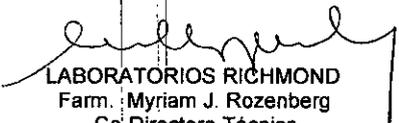
Esta combinación sólo puede utilizarse en adultos mayores de 18 años.

### **Insuficiencia renal**

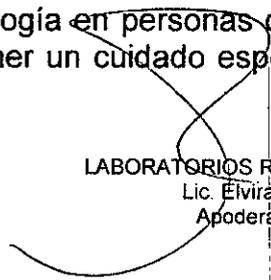
Las guías de tratamiento recomiendan ajuste de dosis tanto para lamivudina como para tenofovir, por lo tanto esta dosis fija combinada debe evaluarse adecuadamente paciente por paciente.

### **Empleo en ancianos**

No se disponen de datos específicos sobre la posología en personas de edad avanzada con VIH; sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

23

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal, hepática, cardíaca y la alteración de los parámetros hematológicos; también deben tenerse en cuenta enfermedades concomitantes y otros tratamientos farmacológicos.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas

##### **Lamivudina**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

##### **Tenofovir disoproxil fumarato**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben saber que se han notificado mareos durante el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato.

#### Raza

##### **Lamivudina**

Se desconoce la influencia de este de la raza en Lamivudina

##### **Tenofovir disoproxil fumarato**

No se ha estudiado la farmacocinética específica en diferentes grupos étnicos.

#### Género

##### **Lamivudina**

Se desconoce este efecto con lamivudina

##### **Tenofovir disoproxil fumarato**

Lo conocido respecto a la farmacocinética de tenofovir en mujeres no indica un efecto importante asociado al sexo.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

## REACCIONES ADVERSAS

### **Lamivudina**

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por VIH con lamivudina.

A continuación se presentan las reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

**Poco frecuentes:** Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia.

**Muy raras:** Aplasia eritrocitaria pura.

#### Trastornos del sistema nervioso

**Frecuentes:** Dolor de cabeza, insomnio.

**Muy raras:** Neuropatía periférica (o parestesia).

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

**Frecuentes:** Tos, síntomas nasales.

#### Trastornos gastrointestinales

**Frecuentes:** Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea.

**Raras:** Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero.

#### Trastornos hepatobiliares

**Poco frecuentes:** Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT).

**Raras:** Hepatitis.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

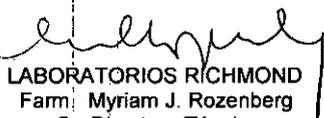
**Frecuentes:** Erupción cutánea, alopecia.

**Raras:** Angioedema.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

**Poco frecuentes:** Artralgia, alteraciones musculares.

**Raras:** Rabdomiolisis.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

**Frecuentes:** Fatiga, malestar general, fiebre.

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa

**Tenofovir disoproxil fumarato**

Las siguientes reacciones adversas fueron discutidas en otras secciones:

- Insuficiencia renal
- Interacción con didanosina
- Parámetros metabólicos
- Síndrome de reconstitución inmune
- Osteonecrosis

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y postcomercialización, están enumeradas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

**Tabla 2. Tabla resumen de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización.**

Frecuencia	Tenofovir disoproxil fumarato
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Muy frecuente	Hipofosfatemia
Poco frecuente	Hipopotasemia
Rara	Acidosis láctica
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

Muy frecuente	Mareos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuente	Diarrea, vómitos, náuseas
Frecuente	Flatulencia
Poco frecuente	Pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuente	Exantema
Rara	Angioedema
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuente	Incremento de transaminasas
Rara	Esteatosis hepática, hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Muy frecuente	Exantema
Rara	Angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuente	Rabdomiolisis <sup>1</sup> , debilidad muscular <sup>1</sup>
Rara	Osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) <sup>1,2</sup> , miopatía <sup>1</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Poco frecuente	Incremento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Rara	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) <sup>2</sup> , diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuente	Astenia

<sup>1</sup> Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta, no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxil fumarato.

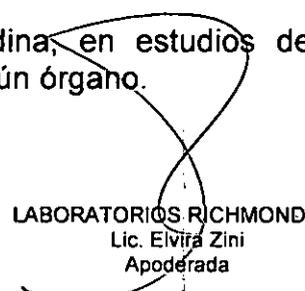
<sup>2</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización, pero no se observó en los ensayos clínicos aleatorizados controlados o en el programa de accesos expandido de tenofovir disoproxil fumarato. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxil fumarato en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido.

## SOBREDOSIFICACIÓN

### **Lamivudina**

La administración de dosis muy elevadas de lamivudina, en estudios de toxicidad aguda con animales, no causó toxicidad en ningún órgano.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

Se dispone de datos limitados sobre las consecuencias de la ingestión de sobredosis agudas en humanos. No hubo fallecimientos y los pacientes se recuperaron. No se han identificado síntomas o signos específicos después de dichas sobredosis.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que se requiera. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque esto no se ha estudiado.

### ***Tenofovir disoproxil fumarato***

En caso de sobredosis, debe vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad, y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

Tenofovir disoproxil fumarato se puede eliminar mediante la hemodiálisis; la media de aclaramiento durante la hemodiálisis del tenofovir es 134 ml/min. Se desconoce si el tenofovir puede eliminarse con diálisis peritoneal.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

- HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIÓN**

30 comprimidos recubiertos

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar ni freezar. Preservar de la humedad.

### **ADVERTENCIA DE USO:**

Este producto está envasado en un blister especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blister al momento de usarlo

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

28

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Eivira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 56.357**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**

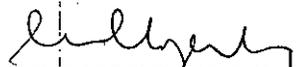
Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

**Acondicionado en:**

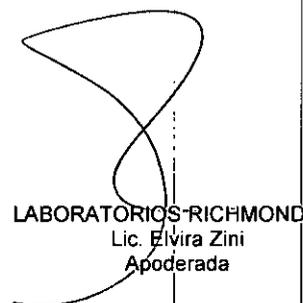
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorio Arcano S.A.  
Laboratorios Argenpack S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica”

“Fecha de última revisión”

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

29

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**MIVUTEN®**  
**LAMIVUDINA 300 mg**  
**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

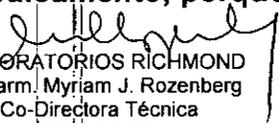
Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

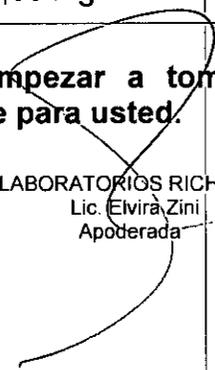
Industria Argentina  
Vencimiento

Cada comprimido recubierto contiene:

<b>Principios Activos</b>	<b>Cantidad</b>
Lamivudina	300 mg
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg
<b>Excipientes</b>	
Almidón de maíz pregelatinizado	100 mg
Crospovidona	78 mg
Dióxido de silicio coloidal	3 mg
Dióxido de titanio	1,80 mg
Estearato de magnesio	12 mg
Hipromelosa 2910/5	9,70 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Laca yellow subset FCF (FD&C N°6)	0,04 mg
Metilparabeno	0,15 mg
Polietilenglicol 8000	2,76 mg
Polivinilpirrolidona K-30	18 mg
Silicato de calcio	76 mg
Talco	62,60 mg

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

De



Laboratorios  
RICHMOND



MIVUTEN®

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

#### Contenido del prospecto

1. ¿Qué es MIVUTEN® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de que empiece a tomar MIVUTEN®?
3. ¿Cómo tomar MIVUTEN®?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MIVUTEN®
6. Presentación

1. ¿Qué es MIVUTEN® y para qué se utiliza?

MIVUTEN® está indicado para el tratamiento de la infección por HIV en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Los principios activos de MIVUTEN® son lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato.

MIVUTEN® no cura completamente la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y los mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

Las personas que toman este medicamento, pueden desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas a la infección con VIH.

Usted debe mantenerse en continuo tratamiento contra el VIH para controlar la infección y disminuir las probabilidades de tener enfermedades asociadas al VIH.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

Es muy importante que se mantenga bajo el cuidado médico.

No todo el mundo responde al tratamiento con lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato de la misma manera. Su médico controlará la efectividad del tratamiento con análisis de sangre periódicos.

## 2. ¿Qué necesita saber antes de que empiece a tomar MIVUTEN®?

### No tome MIVUTEN®

- Si es alérgico a lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. **Consulte a su médico si piensa que ésto le afecta.**

### Tenga especial cuidado con MIVUTEN®

Algunas personas que toman lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato u otra combinación para el tratamiento de infecciones por el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Antes de tomar MIVUTEN®, usted necesita saber que hay un mayor riesgo en las siguientes condiciones, por lo que debe avisarle a su médico:

- Si ha tenido enfermedad renal o si sus análisis han mostrado **problemas renales, consulte a su médico o farmacéutico.** No se debe administrar MIVUTEN® a adolescentes con problemas renales existentes. Antes de comenzar el tratamiento, su médico puede solicitar que se haga unos análisis de sangre para evaluar el funcionamiento de sus riñones. MIVUTEN® puede afectar a sus riñones durante el tratamiento. Su médico puede solicitar que se haga unos análisis de sangre durante el tratamiento para controlar el funcionamiento de sus riñones. Si es usted un adulto, su médico puede aconsejarle que tome los comprimidos con menos frecuencia. No reduzca la dosis prescrita, a menos que su médico se lo haya indicado.

MIVUTEN® normalmente no se toma junto con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones. Si esto es inevitable, su médico controlará el funcionamiento de sus riñones una vez a la semana.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
/Apoderada





Laboratorios  
RICHMOND



MIVUTEN®

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes adultos con VIH que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la falta de riego sanguíneo en el hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro), y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Pueden también ocurrir problemas en los huesos (a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal.

- **Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B ó C, tratados con antirretrovirales, tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si tiene infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente el mejor tratamiento para usted. Si tiene antecedentes de enfermedad hepática o infección crónica por hepatitis B, su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar su función hepática.
- **Infecciones.** Si presenta infección avanzada por VIH (SIDA) y presenta otro tipo de infección, puede desarrollar síntomas de infección e inflamación o empeoramiento de los síntomas de una infección existente, cuando comience el tratamiento con MIVUTEN®. Estos síntomas pueden indicar que su sistema inmune mejorado está luchando frente a la infección. Esté al tanto por si aparecen signos de inflamación o de infección tras comenzar a tomar MIVUTEN®. Si nota signos de inflamación o infección, informe a su médico inmediatamente.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada





Laboratorios  
**RICHMOND**

2394



**MIVUTEN®**

infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

- **Si tiene más de 65 años, informe a su médico o farmacéutico.** MIVUTEN® no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años. Si es mayor de esta edad y le han recetado MIVUTEN®, su médico le controlará cuidadosamente.
- Si alguna vez ha tenido una enfermedad hepática, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- Si tiene un sobrepeso importante (especialmente si es mujer)
- Si tiene una enfermedad renal.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Usted puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento.

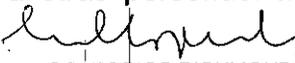
#### **Esté atento a los síntomas importantes**

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras esté tomando MIVUTEN®.

**Lea la información sobre "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH"**

#### **Proteja a otras personas**

La infección por VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas. MIVUTEN® no reduce el riesgo de transmisión del VHB por

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada





Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

contacto sexual o contaminación por sangre. Debe continuar tomando precauciones para evitarlo.

#### Uso de MIVUTEN® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

MIVUTEN® puede afectar el modo en el que otras drogas trabajan, y dichas drogas pueden afectar el modo en que lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato trabajan.

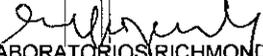
- No deje de tomar ningún medicamento anti-VIH recetado por su médico cuando inicie su tratamiento con MIVUTEN® si tiene VHB y VIH.
- No tome MIVUTEN® si está usando medicamentos que ya contengan tenofovir disoproxil fumarato. No tome MIVUTEN® junto con medicamentos que contengan adefovir dipivoxil (un medicamento que se utiliza para tratar la hepatitis B crónica).
- Es muy importante que le diga a su médico si está tomando otros medicamentos que puedan dañar sus riñones.

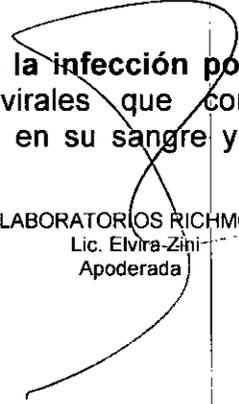
Entre estos medicamentos se incluyen:

- Aminoglucósidos, pentamidina, o vancomicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas),
- Amfotericina B (utilizado para tratar infecciones por hongos),
- Foscarnet, ganciclovir, o cidofovir (utilizados para tratar infecciones virales),
- Interleucina-2 (utilizados para tratar el cáncer),
- Adefovir dipivoxil (utilizado para tratar la infección por VHB),
- Tacrolimus (utilizado para producir supresión del sistema inmune),
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE, para aliviar dolores óseos o musculares).

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando MIVUTEN®.

Otros medicamentos que contienen didanosina (para la infección por VIH): Tomando MIVUTEN® con otros medicamentos antivirales que contienen didanosina puede aumentarse los niveles de didanosina en su sangre y puede

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

reducir el recuento de células CD4. Cuando se toman juntos medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato y didanosina, se han comunicado en raras ocasiones inflamación del páncreas y acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre), en algunos casos mortales. Su médico considerará cuidadosamente si tratarle con combinaciones de tenofovir y didanosina.

- **También es importante que informe a su médico si está tomando ledipasvir/sofosbuvir para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.**

#### **Toma de MIVUTEN® con alimentos y bebidas**

Tome MIVUTEN® con alimentos o sin alimentos.

#### **Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con MIVUTEN®:**

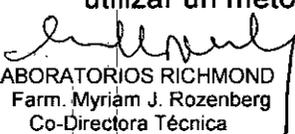
- Otros medicamentos que contengan lamivudina y/o tenofovir (usados para tratar la infección por el VIH o la infección por el virus de la hepatitis B).
- Emtricitabina (usado para tratar la infección por el VIH)
- Altas dosis de cotrimoxazol (asociación de trimetoprima y sulfametoxazol), un antibiótico
- Cladribina (utilizada para tratar la leucemia de células pilosas).

Conozca los medicamentos que toma. **Infórmele a su médico** si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos y si está tomando algún medicamento nuevo.

#### **Embarazo y Lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **No debe tomar MIVUTEN® durante el embarazo a menos que lo haya consultado específicamente con su médico. MIVUTEN® en mujeres embarazadas, por lo general no se utiliza, salvo que sea absolutamente necesario.**
- **Evite quedar embarazada durante el tratamiento con MIVUTEN®. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada.**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**MIVUTEN®**

- **Si queda embarazada, o planea quedar embarazada, pregunte a su médico acerca de los riesgos y beneficios potenciales de su terapia antirretroviral para usted y para su niño.**
- **Si ha estado tomando MIVUTEN® durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su bebé. En niños cuyas madres tomaron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.**
- **No debe amamantar a su niño durante el tratamiento con MIVUTEN®.** Esto se debe a que el principio activo de este medicamento pasa a la leche materna.
- Si es mujer y presenta infección por VIH o VHB, no amamante a su niño para evitar que el virus pase al niño a través de la leche materna.

### Conducción y uso de máquinas

Es probable que **MIVUTEN®** no afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.

### 3. ¿Cómo tomar MIVUTEN®?

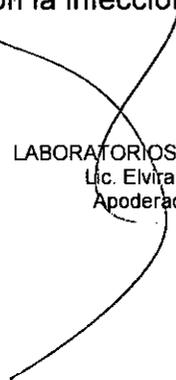
**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico.** En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague los comprimidos de **MIVUTEN®**, con un poco de agua. **MIVUTEN®** puede tomarse con o sin alimentos.

**Mantenga un contacto regular con su médico.**

**MIVUTEN®** ayuda a controlar su enfermedad. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Cabe la posibilidad de que usted desarrolle otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**

2394



**MIVUTEN®**

**Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar MIVUTEN® sin hablar primero con su médico.**

### **¿Cuánto tomar?**

La dosis habitual de **MIVUTEN®** en adultos es: **un comprimido una vez al día.**

**Consulte a su médico si tiene un problema renal.**

### **Si toma más MIVUTEN® del que debe.**

Si tomó accidentalmente demasiados comprimidos de **MIVUTEN®** puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento. Consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo la caja de comprimidos para que pueda describir fácilmente que ha tomado.

### **Si olvida tomar MIVUTEN®**

Es importante que no olvide una dosis de **MIVUTEN®**. Si olvida una dosis, determine cuánto tiempo hace que debió tomarla.

- **Si es menos de 12 horas** después de cuando la toma normalmente, tómela tan pronto como pueda, y luego tome su dosis siguiente a su hora habitual.
- **Si es más de 12 horas** desde que debió tomarla, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si vomita antes de que haya pasado 1 hora tras haber tomado MIVUTEN®, tome otro comprimido. No necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de MIVUTEN®.**

### **Si interrumpe el tratamiento con MIVUTEN®.**

No deje de tomar **MIVUTEN®** sin que su médico se lo diga. Suspender el tratamiento con **MIVUTEN®** puede reducir la eficacia del tratamiento recomendado por su médico.

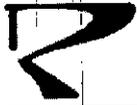
**Si tiene hepatitis B, o VIH y hepatitis B (coinfección), es muy importante que no interrumpa su tratamiento con MIVUTEN® sin antes hablar con su médico. Tras interrumpir el tratamiento con MIVUTEN®, algunos pacientes han presentado**

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

AG

2394



Laboratorios  
**RICHMOND**



**MIVUTEN®**

análisis de sangre o síntomas indicativos de que su hepatitis había empeorado. Puede ser necesario que le hagan análisis de sangre durante varios meses después de interrumpir el tratamiento. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que esto puede conducir a un empeoramiento de su hepatitis.

- Hable con su médico antes de dejar de tomar **MIVUTEN®** por cualquier motivo, particularmente si sufre algún efecto adverso o si tiene otra enfermedad.
- Hable con su médico inmediatamente si experimenta cualquier nuevo o inusual síntoma tras interrumpir su tratamiento, particularmente aquellos síntomas que relacione con la infección por virus de la hepatitis B.

Contacte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de **MIVUTEN®**.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

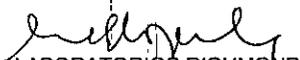
Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de **MIVUTEN®** o de otros medicamentos que esté tomando, o si es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH.

**Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

**Además de los efectos adversos listados a continuación, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado para el VIH.**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

2394



Laboratorios  
**RICHMOND**



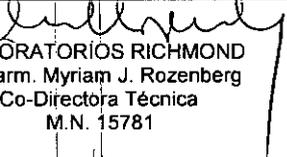
**MIVUTEN®**

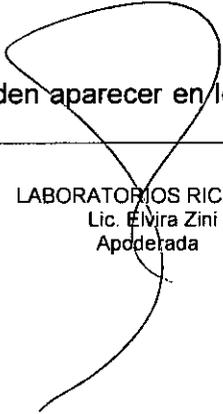
**Es importante que lea la información sobre "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH".**

**Posibles efectos adversos graves: informe a su médico inmediatamente**

**Los efectos adversos para lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato se clasifican en:**

<p><b>Muy frecuentes</b> Al menos 10 de cada 100 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Vómitos</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Mareos</li> <li>• Erupción</li> <li>• Debilidad</li> </ul> <p>Los análisis en sangre también pueden mostrar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del nivel de fosfatos en sangre</li> </ul>
<p><b>Frecuentes</b> Hasta 10 de cada 100 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor de cabeza</li> <li>• Malestar (náuseas)</li> <li>• Vómitos</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Dolor de estómago</li> <li>• Sentirse hinchado</li> <li>• Flatulencia</li> <li>• Cansancio, falta de energía</li> <li>• Fiebre (temperatura elevada)</li> <li>• Sensación de malestar general</li> <li>• Problemas en el hígado</li> <li>• Dolores musculares y molestias</li> <li>• Dolor de las articulaciones</li> <li>• Dificultad para conciliar el sueño (insomnio)</li> <li>• Tos</li> <li>• Nariz irritada o con exceso de secreción nasal</li> <li>• Erupción cutánea</li> <li>• Pérdida de cabello (alopecia)</li> </ul>
<p><b>Poco frecuentes</b> Hasta 1 de cada 100 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotura muscular</li> <li>• Dolor o debilidad muscular</li> </ul> <p>Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:</p>

  
 LABORATORIOS RICHMOND  
 Farm. Myriam J. Rozenberg  
 Co-Directora Técnica  
 M.N. 15781

  
 LABORATORIOS RICHMOND  
 Lic. E. Zini  
 Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

2394



MIVUTEN®

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (<i>trombocitopenia</i>)</li> <li>• Recuento bajo de glóbulos rojos (<i>anemia</i>) o recuento bajo de glóbulos blancos (<i>neutropenia</i>)</li> <li>• Aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.</li> <li>• Disminución de los niveles de potasio en sangre</li> <li>• Aumento de creatinina en sangre</li> <li>• Problemas en el páncreas</li> <li>• Rotura muscular, debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), dolor muscular, debilidad muscular y disminución de los niveles de potasio o de fosfato en sangre, pueden ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.</li> <li>• Dolor abdominal (de panza) causado por inflamación del páncreas</li> <li>• Daño en las células del túbulo renal</li> </ul>
<p><b>Raros</b></p> <p>Hasta 1 de cada 1.000 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar</li> <li>• Inflamación del páncreas (<i>pancreatitis</i>)</li> <li>• Rotura del tejido muscular</li> <li>• Alteraciones hepáticas, tales como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso, inflamación (<i>hepatitis</i>).</li> <li>• Dolor abdominal (de panza) causado por inflamación del hígado</li> <li>• Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta</li> <li>• Hígado graso</li> <li>• <b>Acidosis láctica</b> (exceso de ácido láctico en la sangre) es un efecto adverso raro, pero grave que puede llegar a ser mortal. Los siguientes efectos adversos pueden ser signos de acidosis láctica:             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Respiración profunda y rápida</li> <li>▪ Somnolencia</li> <li>▪ Náuseas, vómitos y dolor de estómago</li> </ul> </li> </ul> <p>Si piensa que puede tener <b>acidosis láctica, contacte con su médico inmediatamente.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un efecto adverso raro que puede aparecer en los análisis de sangre es: aumento de una enzima llamada <i>amilasa</i>.</li> <li>• Inflamación del riñón, <b>aumento del volumen de orina y sensación de sed</b></li> <li>• <b>Cambios en su orina y dolor de espalda</b> por problemas en el riñón, incluyendo fallo renal</li> <li>• Debilitamiento de los huesos (con <b>dolor de huesos</b> y que a veces termina en fracturas), que puede ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.</li> </ul> <p>Si piensa que puede tener alguno de estos efectos adversos graves, consulte a su médico.</p>

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myrjam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Evira Zini  
Apoderada





Laboratorios  
RICHMOND

239



MIVUTEN®

<p><b>Muy raros</b> Hasta 1 de cada 10.000 pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)</li><li>• Hormigueo o entumecimiento de los brazos, piernas, manos o pies.</li></ul> <p>Un efecto adverso muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es: fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (<i>aplasia pura de glóbulos rojos</i>).</p>
--	--

**Si sufre efectos adversos:**

**Informe a su médico o farmacéutico** si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

**Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH**

Los tratamientos combinados, como **MIVUTEN®**, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el VIH.

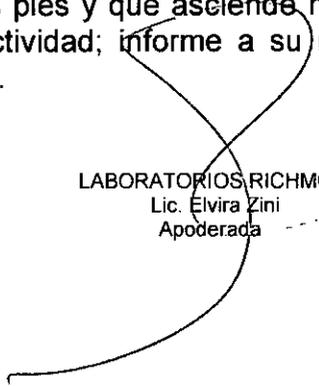
*a) Exacerbación de infecciones antiguas*

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y mayor probabilidad de sufrir infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando usted comienza a tomar medicamentos para el VIH pueden ocurrir cambios en el sistema inmunológico (Síndrome de Reconstitución Inmune). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

Además de estas infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad en las manos y en los pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad; informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

239



MIVUTEN®

Si percibe cualquier síntoma de infección mientras está tomando **MIVUTEN®**.

**Informe a su médico inmediatamente.** No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de MIVUTEN®**

Conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar ni freezar.

#### **6. Presentación**

30 comprimidos recubiertos

**Advertencia de uso:** Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO Nº 56.357**

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elysa Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**

2394



**MIVUTEN®**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,  
Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado en:**

Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorio Arcano S.A.  
Laboratorios Argenpack S.A.

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no  
puede repetirse sin una nueva receta médica."**

"Fecha de revisión última."

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

