



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1171

BUENOS AIRES, 22 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021628-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MUVIDINA / LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg; aprobada por Certificado N° 49.870.

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.

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

SA
L



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°  71

Que a fojas 322 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MUVIDINA / LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg, aprobada por Certificado N° 49.870 y Disposición N° 5060/01, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 257 a 277, 279 a 299 y 301 a 321, para los prospectos y de fojas 256, 278 y 300 para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5060/01 los rótulos autorizados por las fojas 256 y los prospectos autorizados por las fojas 257 a 277, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 11711

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° 49.870 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

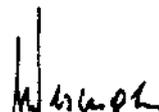
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

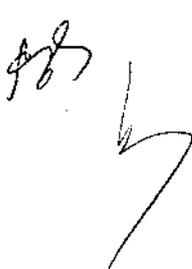
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021628-11-5

DISPOSICIÓN N°

js

11711


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1171**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.870 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MUVIDINA / LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,
LAMIVUDINA 150 mg – ZIDOVUDINA 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5060/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007598-98-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5060/01.-	Rótulos de fs. 256, 278 y 300, corresponde desglosar fs. 256. Prospectos de fs. 257 a 277, 279 a 299 y 301 a 321, corresponde desglosar de fs. 257 a 277.-----

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización
Nº 49.870 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **22 FEB 2013**, del
mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-021628-11-5

DISPOSICIÓN Nº

js

171

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE ROTULO

MUVIDINA

LAMIVUDINA 150 mg-ZIDOVUDINA 300 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

ZIDOVUDINA	300,0 mg
LAMIVUDINA	150,0 mg
Celulosa microcristalina	250,5 mg
Almidón glicolato de sodio coloidal	37,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,5 mg
Estearato de magnesio	7,5 mg
Opadry blanco	18,755 mg

CONTENIDO

*30 comprimidos recubiertos

CONSERVACION

Conservar a temperatura no mayor a 30°C, al abrigo de la luz.

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.870

LABORATORIO LKM S.A.
 Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico.
 Elaborado en Monroe 1378, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*Mismo texto para envases conteniendo 60, 90, 120, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Rev 01
CC


 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

71



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE PROSPECTO

**MUVIDINA
LAMIVUDINA 150 mg-ZIDOVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**ADVERTENCIA: RIESGO DE MIOPATÍA, TOXICIDAD HEMATOLÓGICA,
ACIDOSIS LÁCTICA Y EXACERBACIONES DE LA HEPATITIS B**

La Zidovudina, uno de los dos compuestos activos de MUVIDINA ha sido asociada con toxicidad hematológica incluyendo neutropenia y anemia severa, particularmente en pacientes con la enfermedad VIH-1 avanzada. El uso prolongado de Zidovudina ha sido asociado con miopatía sintomática.

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados con el uso de nucleósidos análogos solos o en combinación, incluyendo Zidovudina, Lamivudina y otros antirretrovirales. El tratamiento deberá suspenderse en caso de aparecer hallazgos clínicos o de laboratorio que pudieran sugerir acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada.

Exacerbaciones agudas de hepatitis B se han reportado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B (HBV) y del VIH-1 y que han discontinuado el tratamiento con Lamivudina, uno componente de MUVIDINA. La función hepática deberá ser monitoreada con atención en los seguimientos clínicos y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes que discontinúen el uso de MUVIDINA y se encuentren co-infectados con el virus VIH-1 y HBV. En caso de resultar conveniente, puede iniciarse una terapia anti-hepatitis B.

Rev 01
CC


Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

ZIDOVUDINA	300,0 mg
LAMIVUDINA	150,0 mg
Celulosa microcristalina	250,5 mg
Almidón glicolato de sodio coloidal	37,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,5 mg
Estearato de magnesio	7,5 mg
Opadry blanco	18,755 mg

CODIGO ATC

J05AR01

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral

INDICACIONES

MUVIDINA, en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicada para el tratamiento de la infección por VIH-1.

ACCION FARMACOLOGICAMecanismo de acción

Lamivudina: la Lamivudina es un análogo de nucleósido sintético. Intracelularmente es fosforilada a su metabolito activo 5'trifosfato, Lamivudina trifosfato (L-TP). El principal modo de acción de L-TP es la inhibición de la transcriptasa reversa (TR) vía terminación de la cadena ADN, luego de la incorporación del nucleósido análogo. L-TP es un débil inhibidor de las ADN polimerasas celulares α , β y γ .

Zidovudina: la Zidovudina es un nucleósido análogo sintético. Intracelularmente es fosforilada a su metabolito activo 5'trifosfato, Zidovudina (ZDV-TP). El principal modo de acción de ZDV-TP es inhibición de TR vía terminación de cadena ADN, después de incorporar el análogo nucleósido. ZDV-TP es un inhibidor débil de las ADN polimerasas celulares α y γ y se ha informado que está incorporado en el ADN de las células en cultivos.

11711



Absolutamente Confiable



Actividad antiviral

Lamivudina más Zidovudina: La combinación de Lamivudina con Zidovudina en varias proporciones exhibió actividad sinérgica antirretroviral en células MT-4 infectadas por el VIH-1.

Resistencia

Lamivudina más Zidovudina administradas en formulaciones separadas: En la mayoría de los pacientes que han recibido Lamivudina como monoterapia o en combinación con Zidovudina, fueron aisladas cepas de VIH fenotípica y genotípicamente resistentes a la Lamivudina dentro de las 12 semanas. En algunos pacientes que presentan resistencia a la Zidovudina, la sensibilidad fenotípica a la misma fue restablecida luego de 12 semanas de tratamiento con Lamivudina y Zidovudina. La terapia combinada, Lamivudina más Zidovudina, retrasó las mutaciones que confieren resistencia a Zidovudina.

Cepas VIH-1 resistentes, tanto a la Lamivudina y Zidovudina, han sido aisladas en pacientes luego de un tratamiento prolongado con Lamivudina/Zidovudina. La resistencia dual requiere la presencia de múltiples mutaciones, en el gen de la transcriptasa reversa, siendo la G333E la principal. Es desconocida la incidencia y la duración necesaria de la terapia combinada antes de que ocurra resistencia dual.

Lamivudina: Cepas aisladas resistentes de VIH-1 seleccionadas *in vitro* de pacientes tratados con Lamivudina o Lamivudina más Zidovudina, mostraron que la resistencia fue debida a mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa (codón 184- se reemplazó metionina por isoleucina o valina M184 V/I).

Zidovudina: Cepas aisladas de VIH con sensibilidad reducida a la misma, seleccionadas *in vitro* y también de pacientes tratados con Zidovudina, mostraron mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa del VIH-1. En general, elevados niveles de resistencia fueron asociados a un gran número de mutaciones.

Resistencia cruzada

Ha sido reconocida la existencia de una resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTIs).

Rev 01
CC


Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

Lamivudina más Zidovudina: No ha sido informada resistencia cruzada. En algunos pacientes tratados con Lamivudina sola o en combinación con Zidovudina, han sido aisladas cepas con mutación en el codón 184, que le confiere resistencia a la Lamivudina. Se observó resistencia cruzada a Abacavir, Didanosina, Tenofovir y Zalcitabina en algunos pacientes con cepas VIH-1 resistentes a la Lamivudina. En algunos pacientes tratados con Zidovudina más Didanosina o Zalcitabina fueron aisladas cepas resistentes a múltiples drogas, inclusive Lamivudina.

Lamivudina: Ver Lamivudina más Zidovudina (arriba)

Zidovudina: Cepas aisladas de VIH resistentes a múltiples drogas (Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Stavudina y Lamivudina), fueron recuperadas de un pequeño número de pacientes tratados durante un año o más con Zidovudina más Didanosina o con Zidovudina más Zalcitabina. El patrón de mutación de resistencia genotípica fue diferente con cada combinación terapéutica del patrón de Zidovudina como monoterapia, siendo la mutación en el codón 151 la más comúnmente asociada con resistencia a múltiples drogas. Esta mutación en combinación con las mutaciones en 62, 75, 77 y 116, resultó en una reducción de sensibilidad del virus a la Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Stavudina y Lamivudina

La Zidovudina selecciona las mutaciones asociadas a Timidinicos (TAMs) y confieren resistencia cruzada a Abacavir, Didanosina, Stavudina, Tenofovir y Zalcitabina.

Farmacocinética

Lamivudina: Luego de su administración por vía oral, la Lamivudina se absorbe de manera rápida y se distribuye extensivamente por los tejidos. Se une poco a proteínas plasmáticas. Aproximadamente, el 70% de una dosis administrada por vía IV se recupera de manera inalterada por orina. El metabolismo de Lamivudina es una ruta menor de eliminación.

En humanos, el único metabolito conocido es el trans-sulfóxico representando aproximadamente el 5% de la dosis oral 12 horas después de la administración).

Rev 01
CC


Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

1177



Absolutamente Confiable

Zidovudina: Luego de su administración por vía oral, la Lamivudina se absorbe de manera rápida y se distribuye extensivamente por los tejidos. Se une poco a proteínas plasmáticas. La Zidovudina se elimina mediante metabolismo hepático siendo el metabolito más importante el GZDV. El AUC de GZDV es aproximadamente 3 veces más grande que el AUC de Zidovudina. Luego de la administración por vía oral, la recuperación urinaria de Zidovudina y GZDV fue el 14% y el 74% de la dosis, respectivamente. Se ha identificado un segundo metabolito, el 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT) en plasma. El AUC del AMT representa una quinta parte del AUC de Zidovudina.

Parámetros farmacocinéticos^a para Lamivudina y Zidovudina en adultos

Parámetro	Lamivudina		Zidovudina	
Biodisponibilidad oral (%)	86 ± 16	N=12	64 ± 10	N=5
Volumen aparente de distribución (L/kg)	1,3 ± 0,4	N=20	1,6 ± 0,6	N=8
Unión a proteínas plasmáticas (%)	<36		<38	
CSF: ratio plasmático ^b	0,12 [0,04 a 0,047]	N=38 ^c	0,60 [0,04 a 2,62]	N=39 ^d
Clearance sistémico (L/hr/kg)	0,33 ± 0,06	N=20	1,6 ± 0,6	N=6
Clearance renal (L/hr/kg)	0,22 ± 0,06	N=20	0,34 ± 0,05	N=9
Vida media de eliminación (hr) ^e	5 a 7		0,5 a 3	

a Datos presentados como desviación estándar promedio ±, excepto cuando se notifique.

b Mediana [rango]

c Niños

d Adultos

e Rango aproximado

Efecto de la comida sobre la absorción de MUVIDINA: MUVIDINA puede administrarse con o sin la comida. El AUC de Lamivudina y Zidovudina fue similar tanto cuando se administró con la comida como en ayunas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Embarazo: La farmacocinética de Zidovudina en mujeres embarazadas fue similar a la de una mujer adulta no embarazada. Dado que la Zidovudina puede atravesar la placenta de manera pasiva, las concentraciones plasmáticas de

Rev 01

CC


 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co - Directora Técnica / Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

Zidovudina observadas en el recién nacido son esencialmente iguales a las observadas en el plasma materno al momento de dar a luz.

Pacientes pediátricos: MUVIDINA no debe administrarse en pacientes pediátricos que pesen menos de 30 kg.

Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética de Lamivudina y Zidovudina no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad.

Sexo: Un estudio farmacocinético realizado en hombres (N=12) y mujeres (N=12) sanos no demostró diferencias de género en el AUC_{0-∞} de Zidovudina o AUC_{0-∞} de Lamivudina normalizado para el peso corporal.

Raza: No se registran diferencias raciales significativas en la farmacocinética de Lamivudina. La farmacocinética de Zidovudina con respecto a la raza no se ha determinado.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Dado que MUVIDINA es un comprimido con una combinación de dosis fija, no debe administrarse este medicamento a pacientes de bajo peso (<30 kg) o en pacientes que requieran ajustar la dosificación, tales como aquellos con función renal reducida, pacientes con insuficiencia hepática o pacientes que estén experimentando reacciones adversas limitadas por la dosis.

Adultos y niños que pesen \geq 30 kg: la dosis recomendada de MUVIDINA es un comprimido dos veces al día. Este medicamento puede administrarse con o sin alimentos. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional con experiencia en el tratamiento de la infección con VIH.

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

Rev 01
CC


Farm. Margela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

Insuficiencia hepática: se está investigando la influencia del compromiso hepático sobre los niveles de Lamivudina. Esta última se elimina principalmente por vía renal. Sobre la base de los datos preliminares de la inocuidad, no es necesario ajustar la dosis. No obstante, los pocos datos disponibles sobre pacientes con cirrosis indican que puede darse una acumulación de Zidovudina en casos de compromiso hepático, debido a la disminución de la glucuronidación. Como puede ser necesario ajustar la dosis de Zidovudina, se recomienda administrar los dos preparados por separado a los pacientes con compromiso hepático serio. Deberán consultarse los datos de prescripción completos para los dos preparados.

Ajustes posológicos en pacientes con reacciones adversas hematológicas: puede ser necesario ajustar la dosis de Zidovudina si la hemoglobina desciende por debajo de 9 g/dl o 5.59 mmol/l o si la cuenta de neutrófilos desciende por debajo de $1,0 \times 10^9$. Esto es más probable en pacientes con anemia o leucopenia antes del tratamiento, especialmente en aquellos con una enfermedad avanzada por VIH. Como no es posible ajustar la posología de este medicamento, deberán utilizarse los preparados de Zidovudina y Lamivudina por separado. El médico deberá consultar los datos de prescripción de estos dos fármacos.

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

CONTRAINDICACIONES

MUVIDINA está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida (anafilaxis, síndrome de Stevens-Johnson, por ejemplo) a cualquier componente del preparado.

ADVERTENCIAS

Este medicamento es una combinación de Lamivudina y Zidovudina. Los pacientes tratados con MUVIDINA o cualquier otro medicamento antirretroviral pueden continuar contrayendo infecciones oportunistas o sufriendo otras complicaciones de la infección con el VIH. Por lo tanto, deben ser estrechamente vigilados por médicos con experiencia en el tratamiento de

Rev 01
CC


Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

17/1



Absolutamente Confiable

las enfermedades asociadas con el VIH. Debe comunicarse a los pacientes que no se ha demostrado que los tratamiento antirretrovirales actuales, incluyendo éste, impidan el peligro de transmitir el VIH a otras personas, a través de contacto sexual o de contaminación de la sangre. Deberá continuarse adoptando las precauciones necesarias.

Hematológicos

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

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

Supresión de la médula ósea

Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes con compromiso de la médula ósea, evidenciado por un recuento de granulocitos < 1000 células/mm³ o hemoglobina < 9,5 g/dl.

Se recomienda realizar monitoreos en pacientes con enfermedad VIH avanzada tratados con este medicamento. Si llegara a desarrollarse anemia o neutropenia, será necesario interrumpir la dosificación.

Rev 01


Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

11711



Absolutamente Confiable



Miopatía

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

Acidosis láctica/Hepatomegalia con esteatosis

Casos de acidosis láctica y hepatomegalia con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados con el uso de análogos de nucleósidos, solos o en combinación, incluyendo Lamivudina, Zidovudina y otros antirretrovirales. La mayoría de los casos se han presentado en mujeres. Pueden ser factores de riesgo la obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos. Se debe tener cuidado cuando se administra este medicamento a pacientes con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática, aunque se han reportado casos en pacientes sin ningún factor de riesgo conocido.

El tratamiento con MUVIDINA deberá suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puedan incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Pacientes co-infectados con el virus VIH-1 y el de la hepatitis B

Exacerbaciones de la hepatitis post-tratamiento: en ensayos clínicos en pacientes que no estaban infectados con el virus del VIH-1 y bajo tratamiento con Lamivudina por HBV crónico, se informaron casos de evidencia clínica y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis luego de discontinuar la terapia con Lamivudina. Estas exacerbaciones fueron detectadas principalmente por los aumentos observados de la ALT sérica además de la reaparición del ADN viral de la hepatitis B. Si bien la mayoría de los eventos parecen estar autolimitados, se reportaron casos fatales en algunos casos. Asimismo en la experiencia postmarketing se reportaron eventos similares luego de cambiar regímenes de tratamiento de VIH-1 que contengan Lamivudina a regímenes que no contengan Lamivudina en pacientes infectados por el virus del VIH-1 y del HBV. No se conoce la causa para discontinuar el tratamiento con Lamivudina.

Deberá monitorearse cuidadosamente a los pacientes mediante seguimientos clínicos y de laboratorio durante al menos varios meses luego de la interrupción del tratamiento. No hay evidencia suficiente para poder determinar si al reiniciar la terapia con Lamivudina se altere el curso de las exacerbaciones post-tratamiento de la hepatitis.

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Rev 01
CC



Absolutamente Confiable

Aparición de virus HBV resistente a la Lamivudina: En pacientes sin infección por VIH tratados con Lamivudina por hepatitis B crónica, se ha reportado la aparición de variantes resistentes a la Lamivudina, y esto se asoció con respuesta reducida al tratamiento. También se han reportado cepas del virus de la HBV resistentes a la Lamivudina en pacientes coinfectados VIH/HBV que recibían lamivudina como parte de su tratamiento antirretroviral.

Uso con otros productos que contengan Lamivudina, Zidovudina y/o Emtricitabina

MUVIDINA es una combinación de dosis fija de Lamivudina y Zidovudina. MUVIDINA no deberá administrarse de manera concomitante con otros productos que contengan Lamivudina, Zidovudina o Emtricitabina. No se aconseja la co-administración de ribavirina y zidovudina pues se ha informado caso de exacerbación de la anemia en pacientes co-infectados con VIH-1/HCV que recibían aquellas.

Pancreatitis

MUVIDINA deberá utilizarse con cuidado en pacientes con antecedentes de pancreatitis u otros factores de riesgo relevantes para el desarrollo de pancreatitis. En caso de observarse signos o síntomas clínicos o anomalías de laboratorio que sugieran pancreatitis el tratamiento deberá ser interrumpido de manera inmediata.

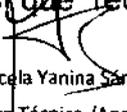
Síndrome de reconstitución inmune

Se han informado casos del síndrome de reconstitución inmune en pacientes bajo tratamiento con combinación antirretroviral, incluyendo MUVIDINA. Durante la fase inicial de la terapia de combinación antirretroviral, los pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o residuales tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP], o tuberculosis, que pueden necesitar una evaluación y tratamiento adicional.

Redistribución de la grasa

Se ha informado una redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, aumento de pecho y apariencia "cushingoide" en pacientes que recibieron terapia antirretroviral.

Rev 01
CC


Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

Actualmente, el mecanismo es desconocido así como las consecuencias a largo plazo. No ha sido establecida una relación causal.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios de interacción con MUVIDINA

Agentes antirretrovirales

Lamivudina

Zalcitabina: Lamivudina y Zalcitabina pueden llegar a inhibirse la fosforilación intracelular entre sí. Por lo tanto, no se recomienda administrar MUVIDINA en combinación con Zalcitabina

Zidovudina

Stavudina: Debe evitarse el uso concomitante de MUVIDINA con Stavudina dado que se demostró una relación antagonista con Zidovudina *in vitro*.

Nucleósidos análogos que afectan la replicación del ADN: algunos nucleósidos análogos que afectan la replicación del ADN tales como la Ribavirina, antagonizan la actividad antiviral *in vitro* de Zidovudina contra el VIH-1; debe evitarse el uso concomitante de tales drogas.

Doxorrubicina

Zidovudina: deberá evitarse el uso concomitante de MUVIDINA con Doxorubicina dado que se demostró la existencia de una relación antagonista con Zidovudina *in vitro*.

Agentes hematológicos/supresores de la médula ósea/citotóxicos

Zidovudina: La coadministración de Ganciclovir, Interferón alfa, Ribavirina y otros agentes supresores de la médula ósea o citotóxicos puede aumentar la toxicidad hematológica de Zidovudina.

Regímenes a base de Interferón alfa y Ribavirina

Lamivudina: si bien no se observó evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica (ejemplo pérdida de supresión virológica de VIH-1/HCV) cuando se coadministró Ribavirina con Lamivudina en pacientes co-infectados con VIH-1/HCV, se observó descompensación hepática (algunos casos fatales) en pacientes co-infectados con VIH-1/HCV que recibieron una combinación de tratamiento antirretroviral para VIH-1 e Interferón alfa con o sin Ribavirina,

Rev 01
CC


Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co - Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

además se deberá monitorear atentamente a dichos pacientes por las toxicidades asociadas con el tratamiento.

Trimetoprima/Sulfametoxazol (TMP/SMX)

Lamivudina: No se recomienda cambiar la dosis de cualquier droga. No se dispone de información sobre el efecto sobre la farmacocinética de Lamivudina de dosis mayores de TMP/SMX tales como las utilizadas para tratar el PCP.

Drogas que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Lamivudina

Droga coadministrada / dosis	Lamivudina /dosis	Nº de pacientes	AUC	Variabilidad (%)	Concentración de droga coadministrada
Nelfinavir 750 mg c/8 hs x 7 a 10 días	Dosis única de 150 mg	11	↑ 10%	95% IC: 1% a 20%	Sin cambio significativo
Trimetoprima 160 mg/Sulfametoxazol 800 mg por día durante 5 días	Dosis única de 300 mg	14	↑ 43%	90% IC: 32% a 55%	Sin cambio significativo

Drogas que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Zidovudina

Droga coadministrada / dosis	Zidovudina /dosis	Nº de pacientes	AUC	Variabilidad (%)	Concentración de droga coadministrada
Atovaquona 750 mg c/12 hs con la comida	200 mg c/8 horas	14	↑ 31%	23% ^a 78% ^b	Sin cambio significativo
Claritromicina 500 mg dos veces al día	100 mg c/4hs por 7 días	4	↓ 12%	↓ 34% ^a ↑ 14%	No informado
Fluconazol 400 mg/día	200 mg c/8 hs	12	↑ 74%	95% IC: 54% ^a 98%	No informado
Metadona 30-90 mg/día	200 mg c/4 hs	9	↑ 43%	16% ^a 64% ^b	Sin cambio significativo
Nelfinavir 750	200 mg	11	↓ 35%	28%-41%	Sin cambio

19971



Absolutamente Confiable

mg c/8hs por 7 a 10 días					significativo
Probenecid 500 mg c/6 hs por 2 días	2 mg/kg c/8 hs por 3 días	3	↑106%	100%-170% ^b	No determinado
Rifampin 600 mg diarios por 14 días	200 mg c/8 hs por 14 días	8	↓47%	90% IC: 41% a 53%	No determinado
Ritonavir 300 mg c/6 hs por 4 días	200 mg c/8 hs por 4 días	9	↓25%	95% IC: 15%-34%	Sin cambio significativo
Acido valproico 250 mg o 500 mg c/8hs por 4 días	100 mg c/8 hs por 4 días	6	↑80%	64%-130% ^b	No determinado

↑= Aumento

↓= reducción

AUC: Area bajo la curva

IC: Intervalo de confianza

^b Rango estimado de diferencia porcentual.

Ribavirina: Datos in vitro indican que la Ribavirina reduce la fosforilación de Lamivudina, Stavudina y Zidovudina. No obstante, no se observaron interacciones farmacocinéticas (por ejemplo concentraciones plasmáticas o concentraciones intracelulares trifosforiladas del metabolito activo) o farmacodinámicas (por ejemplo pérdida de supresión virológica de VIH-1/HCV) cuando se coadministraron Ribavirina y Lamivudina, Stavudina, o Zidovudina como parte de un régimen de multidroga en pacientes co-infectados con VIH-1/HCV.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad.

Carcinogénesis

Lamivudina: Los estudios a largo plazo en ratas y ratones no mostraron pruebas de potencial carcinogénico a exposiciones de hasta 10 veces (ratones) y 58 veces (ratas) a las observadas en humanos con la dosis terapéutica recomendada para la infección de VIH-1.

Rev 01
CC

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

Zidovudina: fue administrada oralmente en tres dosis diferentes a grupos separados de ratas y ratones (60 hembras y 60 machos en cada grupo). Las dosis diarias únicas iniciales fueron 30, 60 y 120 mg/kg/día en ratones y 80, 220 y 600 mg/kg/día en ratas. Las dosis en ratones fueron reducidas a 20, 30 y 40 mg/kg/día, después de 90 días por anemia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, en ratas solamente la dosis alta fue reducida a 450 mg/kg/día en el día 91 y luego a 300 mg/kg/día en el día 279. En 7 ratones aparecieron tardíamente (luego de 19 meses) neoplasias vaginales (5 carcinomas de células escamosas no metastásicas, un papiloma de células escamosas y un pólipo escamoso), en animales que recibieron la dosis más alta. Un papiloma vaginal de células escamosas apareció tardíamente en un animal que recibió una dosis media. No fueron encontrados tumores vaginales a bajas dosis.

En 2 ratas, aparecieron tardíamente (luego de 20 meses) carcinomas vaginales de células escamosas no metastásicos en animales que recibieron la dosis más alta. No ocurrieron tumores vaginales a media o bajas dosis. Ningún otro tumor relacionado con la droga fue observado. Las dosis que produjeron tumores en ratas y ratones fueron aproximadamente 24 y 3 veces, respectivamente, mayores a la estimada para el humano con la dosis terapéutica recomendada de 100 mg cada 4 horas. Se desconoce si los resultados de los estudios de carcinogenicidad en roedores puede predecir el resultado en humanos.

Mutagenicidad

Lamivudina: La Lamivudina fue negativa en el screen de mutagenicidad microbiana en una prueba de transformación celular *in vitro*, en un test de micronúcleos en rata, en una prueba citogenética en la médula ósea de rata y en una prueba de síntesis de ADN en hígado de rata. Fue mutagénica en una prueba de linfoma de ratón y clastogénica en una prueba citogenética usando linfocitos humanos cultivados.

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

Deterioro de la fertilidad

Lamivudina: en un estudio de reproducción en ratas machos y hembras recibiendo dosis de hasta 130 veces la dosis usual del adulto calculada en

Rev 01
CC


Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKMS.A.



Absolutamente Confiable

relación a la superficie corporal, no mostró evidencias de alterar la fertilidad (a juzgar por las cifras de concepción) y ningún efecto en la sobrevivencia, crecimiento y desarrollo hasta el destete de la cría.

Zidovudina: en ratas machos y hembras recibiendo dosis de hasta 7 veces la dosis usual del adulto en relación a la superficie corporal, no mostró evidencias de alterar la fertilidad, a juzgar por las cifras de concepción.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo. Categoría C.

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados de Lamivudina/Zidovudina en mujeres embarazadas. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos demuestran que el tratamiento con Zidovudina en las madres durante el embarazo reduce la transmisión vertical de la infección de VIH-1 al feto. Los estudios de reproducción animal realizados con Lamivudina y Zidovudina mostraron un aumento en la embriotoxicidad y malformaciones fetales (Zidovudina) y aumento de la embriomortalidad (Lamivudina). MUVIDINA deberá utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio justifica el riesgo potencial para la madre.

Lamivudina: Los estudios de reproducción animal llevados a cabo con dosis orales de hasta 130 y 60 veces la dosis para adultos en ratas y conejos, respectivamente, revelaron que no hubo pruebas de teratogenicidad debido a la Lamivudina. Se observaron casos de aumento de la embriomortalidad temprana en conejos a niveles de exposición similares a aquellos de los humanos. No obstante, no hubo indicación de este efecto en ratas a niveles de exposición de hasta 35 veces los niveles en humanos. En base a los estudios en animales, la Lamivudina cruza la placenta y se transfiere al feto.

Zidovudina: se observaron aumentos de las reabsorciones fetales en ratas y conejas preñadas bajo tratamiento con dosis de Zidovudina que produjeron concentraciones plasmáticas de la droga 66 a 226 veces (ratas) y 12 a 87 veces (conejas) el pico de la concentración plasmática en humanos promedio en estado estable luego de una dosis única de 100 mg de Zidovudina. No se informaron otras anomalías de desarrollo. En otro estudio de toxicidad de desarrollo, las ratas preñadas recibieron dosis de Zidovudina casi letales que produjeron concentraciones plasmáticas máximas 350 veces las concentraciones plasmáticas máximas en humanos (300 veces el AUC diario en humanos que recibieron 600 mg/día de Zidovudina).

Rev 01
CC


Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

Esta dosis estuvo relacionada con una toxicidad materna marcada y con un aumento de la frecuencia de malformaciones fetales. No obstante, no se observaron signos de teratogenicidad con las dosis de hasta un quinto de la dosis letal.

Lactancia

Se recomienda a fin de efectivizar el control y la prevención que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus niños a fin de evitar la transmisión postnatal de la infección. Debido al potencial de la transmisión del VIH-1 y las reacciones adversas graves en los niños en etapa de lactancia, las madres deberán recibir instrucciones para no amamantar si están recibiendo MUVIDINA.

Si bien no se realizaron estudios acerca de la excreción de MUVIDINA en la leche materna, los estudios de lactancia realizados con Lamivudina y Zidovudina muestran que ambas drogas se excretan en la leche materna.

Si usted está tomando algún medicamento, está embarazada o amamantando, consulte a su médico antes de ingerir este medicamento.

Uso en pacientes pediátricos

MUVIDINA no deberá ser administrada en pacientes pediátricos que pesen menos de 30 kg, dado que es una combinación de dosis fija que no puede ajustarse para estos pacientes.

Antes de recetar comprimidos se debe evaluar la capacidad de tragarlos.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años de edad para poder determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada deberá ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de presentar insuficiencia hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos. No se recomienda la administración de MUVIDINA en pacientes con la función renal dañada (Clcr < 50 ml/min) ya que es una combinación de dosis fija que no puede ajustarse.

Insuficiencia renal

Se recomienda reducir las dosis de Lamivudina y Zidovudina en pacientes con deterioro de la función renal. Los pacientes con Clcr < 50 ml/min no deberán

Rev Q1
CC


Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

recibir MUVIDINA ya que es una combinación de dosis fija que no puede ajustarse.

Insuficiencia hepática

Puede llegar a ser necesario reducir la dosis diaria de Zidovudina en pacientes con disfunción hepática leve a moderada o cirrosis hepática. MUVIDINA no está recomendada en pacientes con deterioro de la función hepática ya que es una combinación de dosis fija que no puede ajustarse.

REACCIONES ADVERSAS

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

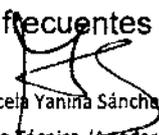
Lamivudina

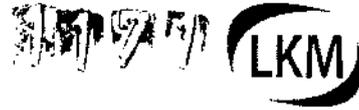
Los efectos adversos que se han comunicado más frecuentemente son cefalea, malestar, fatiga, náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal, fiebre y exantema. Se han registrado casos de pancreatitis y neuropatía periférica (o parestesia), si bien no se advirtió una relación con la dosis de Lamivudina. Han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

Zidovudina

Las reacciones adversas más serias incluyen anemia (que puede exigir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas aparecen más frecuentemente a las dosis más elevadas (1200 a 1500 mg/día) y en pacientes con una enfermedad del VIH avanzada (especialmente cuando hay anemia o leucopenia previa), y más especialmente en pacientes con recuento de células CD4+ de $<100/\text{mm}^3$. Puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento. Otros efectos adversos frecuentes comunicados en grandes

Rev 01
CC


Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

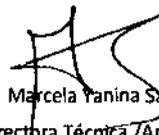
pruebas clínicas controladas con placebo, incluyeron náusea, vómito, anorexia, dolor abdominal, cefalea, exantema, fiebre, mialgia, parestesias, insomnio, malestar, astenia y dispepsia. Además de las náuseas, que fueron estadísticamente más comunes en todos los pacientes que recibieron Zidovudina, los demás eventos adversos no fueron uniformemente más corrientes que entre los pacientes que recibieron placebo. La cefalea intensa, mialgia y el insomnio fueron más comunes en los pacientes tratados con Zidovudina con una enfermedad del VIH avanzada; mientras que el vómito, anorexia, malestar y astenia fueron mas corrientes en aquellos tratados con Zidovudina en los primeros estadios de la enfermedad del VIH. Fueron comunicados otros efectos adversos tales como somnolencia, diarrea, desvanecimiento, sudoración, disnea, flatulencia, anomalías del gusto, dolor de pecho, pérdida de agudeza mental, ansiedad, frecuencia urinaria, depresión, dolor generalizado, escalofríos, tos, urticaria, prurito y un síndrome semejante a la gripe.

La incidencia de éstos y de otros efectos adversos menos frecuentes, fue parecida en los pacientes que recibieron Zidovudina y placebo. Los datos disponibles de estudios controlados con placebo o abiertos indican que la incidencia de náusea y de otros eventos adversos clínicos frecuentemente comunicados disminuyen uniformemente con el tiempo durante las primeras semanas de tratamiento con Zidovudina. Es difícil evaluar la relación entre los siguientes eventos y el uso de Zidovudina, especialmente en las situaciones médicas tan complicadas que caracterizan a la enfermedad del VIH avanzada: miopatía, pancitopenia con hipoplasia medular y trombocitopenia aislada, acidosis láctica en ausencia de hipoxemia, trastornos hepáticos tales como hepatomegalia grave con esteatosis, elevación de las enzimas hepáticas y bilirrubina, pancreatitis, pigmentación de las uñas, piel y mucosa bucal. También se han comunicado convulsiones y otros eventos cerebrales en los pacientes que recibieron tratamiento con Zidovudina. No obstante, la evidencia indica un efecto beneficioso global de Zidovudina sobre los trastornos neurológicos asociados con el VIH.

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

- *Sistémicas:* cefalea, malestar, fatiga, fiebre o escalofríos.
- *Digestivo:* náuseas, diarrea y vómito. Anorexia y/o disminución del apetito, dolor abdominal, calambres abdominales, dispepsia.

Rev 01
CC


Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

- *Sistema nervioso*: neuropatía, insomnio y otros desórdenes del sueño, mareos, desórdenes depresivos.
- *Respiratorio*: signos y síntomas nasales, resfrío.
- *Cutáneos*: rash
- *Músculo-esquelético*: mialgia, artralgia.

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

- Neutropenia (PMN < 750/mm³)
- Anemia (Hgb < 8.0 g/dl)
- Trombocitopenia (plaquetas < 50,000/mm³)
- ALT (> 5,0 x ULN)
- AST (>5,0 x ULN)
- Bilirrubina (>2,5 x ULN)
- Amilasa (>2,0 x ULN)

ULN: sobre el límite normal

PMN: conteo absoluto de neutrófilos.

Experiencia postmarketing

Además de las reacciones adversas reportadas a partir de los ensayos clínicos, se identificaron las siguientes reacciones durante el uso postaprobación de Zidovudina y Lamivudina. No se pueden obtener estimaciones de frecuencia dado que las mismas se informan de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido.

- *Sistémicas*: redistribución/acumulación de grasa corporal.
- *Cardiovascular*: cardiomiopatía
- *Endócrino y metabólico*: ginecomastia, hiperglucemia
- *Gastrointestinal*: pigmentación de la mucosa oral, estomatitis
- *General*: vasculitis, debilidad
- *Hemático y linfático*: anemia (incluyendo aplasia de glóbulos rojos puros y anemias que empeoran con el tratamiento), linfadenopatía, esplenomegalia.
- *Hepático y pancreático*: acidosis láctica y esteatosis hepática, pancreatitis, exacerbación postratamiento de la hepatitis B.
- *Hipersensibilidad*: reacciones de sensibilización (incluyendo anafilaxis), urticaria.

Rev 01
CC

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

- **Musculoesquelético:** debilidad muscular, aumento de CPK, rabdomiólisis.
- **Nervioso:** parestesia, neuropatía periférica, crisis convulsivas.
- **Respiratorio:** auscultación anormal/sibilancias.
- **Piel:** alopecia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para este medicamento.

Lamivudina: Se reportó un caso de un adulto que ingirió 6 gramos de Lamivudina; no se observaron signos o síntomas clínicos y las pruebas hematológicas permanecieron normales. Dado a que se eliminó una cantidad insignificante de Lamivudina vía hemodiálisis (4 horas), diálisis continua ambulatoria peritoneal y diálisis automatizada peritoneal, se desconoce si la hemodiálisis continua tendría algún beneficio clínico en un evento de sobredosis con Lamivudina.

Zidovudina: Se han reportado sobredosis agudas de Zidovudina en pacientes pediátricos y adultos. Estas involucraron exposiciones de hasta 50 gramos. Los únicos hallazgos consistentes fueron náuseas y vómitos. Otros eventos reportados incluyeron cefalea, mareos, somnolencia, letargo, confusión y un reporte de convulsión grand mal. Los cambios hematológicos fueron transitorios. Todos los pacientes se recuperaron. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto insignificante en la eliminación de Zidovudina a la vez que aumenta la eliminación de su metabolito principal, 3'-azido-3'-desoxi-5'-O-β-D-glucopiranosiltimidina (GZDV).

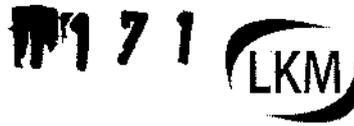
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

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

INFORMACION PARA PACIENTES

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



Absolutamente Confiable

Asimismo, los pacientes deben ser informados que las mayores toxicidades de este medicamento son la neutropenia y la anemia.

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

CONSERVACION

Conservar a temperatura no mayor a 30°C, al abrigo de la luz.

PRESENTACION

En envases conteniendo 30, 60, 90, 120, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los últimos dos para uso hospitalario exclusivo.

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico.
Elaborado en Monroe 1378, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: julio 2012

Rev 01
CC

Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co – Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.