

FURP-LAMIVUDINA

Fundação para o Remédio Popular – FURP

Comprimido Revestido

150 mg



BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

FURP-LAMIVUDINA 150 mg Comprimido Revestido

lamivudina

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido

✓ Frasco com 60 comprimidos de 150 mg.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 MESES COM PESO MÍNIMO DE 14 kg)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 150 mg de lamivudina.

Excipientes: dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina e opadry white YS-1-7003 (composto por uma mistura de hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e polissorbato 80).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FURP-LAMIVUDINA é indicada para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em adultos e crianças, em associação com outros agentes antirretrovirais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A lamivudina reduziu em 50% a dosagem sérica do RNA-HIV 1 em 75% dos pacientes, quando usada isoladamente, e em 94% dos pacientes, quando usada em combinação com a zidovudina¹.

The Antiretroviral Pregnancy Registry

O *Antiretroviral Pregnancy Registry* recebeu relatos prospectivos de mais de 11.000 casos de exposição à lamivudina durante a gravidez que resultaram em bebês nascidos com vida. Estes compreendem mais de 4.200 exposições durante o primeiro trimestre e mais de 6.900 exposições durante o segundo/terceiro trimestre, sendo o número de nascimentos com deficiências congênitas de 135 e 198, respectivamente. A prevalência (IC 95%) das deficiências congênitas no primeiro trimestre foi de 3,2% (2,6; 3,7%) e no segundo/terceiro trimestre de 2,8% (2,4; 3,2%). Dentre as grávidas da população de referência, a taxa de base das deficiências congênitas foi de 2,7%. Não houve aumento do risco das principais deficiências congênitas para lamivudina comparando com a taxa de base observada nos registros (*Pregnancy Registry*).

¹ ERON, JJ. et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. *N Engl J Med*, 333(25): 1662-1669, 1995.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC

Grupo farmacoterapêutico: análogos de nucleosídeos. Código ATC: J05 AF05.

A lamivudina é um potente inibidor seletivo da replicação de HIV-1 e HIV-2 *in vitro*. É também ativa contra isolados clínicos de HIV resistentes à zidovudina. A lamivudina é metabolizada intracelularmente ao 5'-trifosfato, a molécula ativa, cuja meia-vida intracelular é de 16-19 horas. O 5'-trifosfato de lamivudina é um inibidor fraco das atividades dependentes do RNA e do DNA da transcriptase reversa do HIV. Seu principal mecanismo de ação é o término da cadeia de transcriptase reversa do HIV. Não foi observado antagonismo *in vitro* com a lamivudina e outros antirretrovirais (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina e zidovudina).

A lamivudina não interfere no metabolismo dos desoxinucleotídeos celulares e exerce pouco efeito sobre o conteúdo de

DNA de mitocôndrias e células de mamíferos.

In vitro, a lamivudina demonstra baixa citotoxicidade em linfócitos do sangue periférico, linhagens celulares estabelecidas de linfócitos e monócitos macrófagos e em uma variedade de células-mãe medulares. Portanto, possui, *in vitro*, alto índice terapêutico.

A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração no aminoácido M184V próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa (TR) viral. Essa variante surge tanto *in vitro* quanto em pacientes vivendo com HIV-1 tratados com terapia antirretroviral que contém lamivudina. Os mutantes M184V apresenta suscetibilidade altamente reduzida à lamivudina e capacidade de replicação viral diminuída *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que os isolados virais resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a este fármaco quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica de tais descobertas ainda não está bem definida.

A resistência cruzada conferida pela transcriptase reversa do M184V é limitada à classe de agentes antirretrovirais inibidores de nucleosídeos. A zidovudina e a estavudina mantêm sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina, abrigando somente a mutação do M184V. O M184V TR mutante apresenta suscetibilidade à didanosina e à zalcitabina quatro vezes menor. A significância clínica dessas descobertas permanece desconhecida. Os testes de sensibilidade *in vitro* ainda não foram padronizados, e os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos.

Demonstrou-se nos estudos clínicos que a lamivudina em combinação com a zidovudina reduz a carga viral do HIV-1 e aumenta a contagem de células CD4. Os desfechos clínicos indicam que a lamivudina em combinação com a zidovudina, ou combinada com regimes de tratamento que contém zidovudina, resulta em redução significativa do risco de progressão da doença e da mortalidade.

Relatou-se redução da sensibilidade *in vitro* à lamivudina em vírus isolados de pacientes que receberam terapia com lamivudina. Além disso, estudos clínicos revelaram evidências de que lamivudina mais zidovudina retardam o aparecimento de vírus isolados resistentes à zidovudina em indivíduos que não receberam terapia antirretroviral prévia. A lamivudina tem sido amplamente usada como um dos componentes da terapia antirretroviral combinada a outros agentes da mesma classe (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos) ou de classes diferentes (inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos).

Evidências de estudos clínicos de pacientes pediátricos recebendo lamivudina com outros fármacos antirretrovirais (abacavir, nevirapina/efavirenz ou zidovudina) demonstraram que o perfil de resistência observado em pacientes pediátricos é similar ao observado em adultos, com relação às substituições genotípicas detectadas e a frequência relativa destas.

Terapias antirretrovirais múltiplas que contém lamivudina têm demonstrado efetividade tanto em pacientes que nunca receberam terapia antirretroviral como naqueles que apresentam o vírus com mutações do M184V.

A relação entre a suscetibilidade do HIV *in vitro* à lamivudina e a resposta clínica à terapia ainda está em fase de investigação.

Profilaxia pós-exposição

Diretrizes reconhecidas internacionalmente (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, junho de 1998) recomendam que uma combinação de zidovudina e lamivudina seja administrada rapidamente (preferencialmente em até duas horas) após exposição acidental a sangue infectado por HIV (por exemplo, perfuração com agulha). Em casos de maior risco de infecção, deve ser incluído nesse tratamento um inibidor da protease. É recomendável que a profilaxia antirretroviral seja mantida por quatro semanas. Nenhum estudo clínico controlado foi realizado em outros casos de profilaxia após exposição, e dados que apoiem essa indicação são limitados. A soroconversão pode ocorrer, apesar do tratamento imediato com agentes antirretrovirais.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina é bem absorvida no nível gastrointestinal, e a biodisponibilidade da droga por via oral em adultos situa-se normalmente entre 80% e 85%. Após administração oral, o tempo médio ($t_{\text{máx}}$) para atingir a concentração sérica máxima ($C_{\text{máx}}$) é de cerca de uma hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em duas doses, com intervalo de 12 horas), a $C_{\text{máx}}$ é da ordem de 1-1,9 µg/mL. Não é necessário nenhum ajuste da dose quando a lamivudina é administrada junto com alimentos, visto não haver alteração da sua biodisponibilidade (baseada na AUC), mesmo tendo sido observados atraso do $T_{\text{máx}}$ e redução da $C_{\text{máx}}$ (redução de até 47%).

Não é esperado que a administração dos comprimidos macerados, misturados com líquidos ou com uma pequena porção de comida semissólida (pastosa), tenha impacto na qualidade farmacêutica de FURP-LAMIVUDINA. Portanto, não é esperada nenhuma alteração no efeito clínico.

Essa conclusão é baseada nas características físico-químicas e farmacocinéticas da substância ativa e no comportamento da dissolução *in vitro* dos comprimidos de lamivudina em água, assumindo-se que o paciente macere e transfira 100%

do comprimido (ou da metade do comprimido, conforme a dose recomendada) e engula imediatamente.

Comprimidos Revestidos

A administração de dois comprimidos de 150 mg é bioequivalente a de um comprimido de 300 mg em relação à AUC_{∞} , $C_{\max}$ e $T_{\max}$. Foram observadas diferenças na absorção entre populações de adultos e populações pediátricas (ver Farmacocinética em Crianças, abaixo).

Distribuição

Com base em estudos com o medicamento por via intravenosa, constatou-se que o volume médio de distribuição é de 1,3 L/kg. A lamivudina exibe farmacocinética linear na faixa de doses terapêuticas e caracteriza-se por sua baixa ligação à principal proteína plasmática, a albumina. Dados limitados demonstraram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A relação média entre a concentração de lamivudina no LCR e no soro, dentro de duas a quatro horas após a administração oral, foi de cerca de 0,12. O verdadeiro grau de penetração e a relação com qualquer eficácia clínica são desconhecidos.

Metabolismo e eliminação

O *clearance* sistêmico médio da lamivudina é de aproximadamente 0,32 L/h/kg, com *clearance* predominantemente renal (> 70%) através de secreção tubular ativa (sistema de transporte catiônico orgânico), porém com pouco metabolismo hepático (< 10%).

A molécula ativa, 5'-trifosfato de lamivudina intracelular, possui meia-vida prolongada na célula (18 a 19 horas), em comparação à meia-vida da lamivudina plasmática (16 a 19 horas). Em 60 voluntários adultos saudáveis, lamivudina 300 mg administrada uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, à lamivudina 150 mg administrada duas vezes ao dia, em relação à AUC_{24} e à $C_{\max}$ do trifosfato intracelular.

A probabilidade de interação medicamentosa adversa entre a lamivudina e outros medicamentos é baixa, devido ao seu metabolismo, à limitada ligação com as proteínas plasmáticas e à eliminação quase total da droga por via renal na sua forma inalterada.

Farmacocinética em crianças

A biodisponibilidade absoluta de lamivudina (aproximadamente 58% a 66%) é reduzida e mais variável em crianças menores de 12 anos. Em crianças, a administração de lamivudina em comprimidos coadministrada a outros antirretrovirais em comprimidos apresentou maior AUC_{∞} e $C_{\max}$ plasmática que a administração em solução oral coadministrada a outros antirretrovirais em solução oral. As crianças que receberam lamivudina em solução oral, de acordo com a posologia recomendada, alcançaram uma exposição plasmática de lamivudina com uma faixa de valores semelhante à observada em adultos. As crianças que receberam lamivudina em comprimidos, de acordo com a posologia recomendada, alcançaram exposição plasmática de lamivudina maior do que as crianças que receberam lamivudina em solução oral. Isso porque são administradas doses maiores por mg/kg com lamivudina em comprimidos e esta forma farmacêutica apresenta uma maior biodisponibilidade (ver Posologia e Modo de Usar). Estudos farmacocinéticos em pacientes pediátricos com as apresentações em comprimidos e solução oral demonstraram que o esquema de dose única diária fornece AUC_{0-24} equivalente ao esquema de dose em duas vezes ao dia, da mesma dose diária total.

Existem dados farmacocinéticos limitados sobre pacientes com menos de 3 meses. Em neonatos com uma semana de vida, o *clearance* da lamivudina oral é reduzido em comparação ao de pacientes pediátricos, provavelmente pela função renal imatura e absorção variável. Portanto, para alcançar uma concentração similar à de adultos e crianças, a dose recomendada para neonatos é de 2 mg/kg, duas vezes ao dia. Não existem dados disponíveis em neonatos acima de uma semana de idade.

Farmacocinética em idosos

Não há dados farmacocinéticos em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, a concentração plasmática da lamivudina (área sob a curva – AUC) é aumentada devido à diminuição do *clearance*. A dosagem da lamivudina deverá ser reduzida para os pacientes com *clearance* da creatinina < 30 mL/min (ver Posologia e Modo de Usar).

Farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática

Dados obtidos em pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave demonstram que a farmacocinética da lamivudina não é afetada de maneira significativa pela insuficiência hepática.

Farmacocinética durante a gravidez

A farmacocinética da lamivudina em grávidas é similar à de mulheres adultas não-grávidas. Em humanos, de acordo com a transmissão passiva da lamivudina através da placenta, a concentração plasmática no recém-nascido é similar à da mãe e à do soro do cordão umbilical no parto.

Estudos Clínicos

Uma comparação randomizada de um regime incluindo doses de abacavir e lamivudina administradas uma vez *versus* duas vezes ao dia foi realizada por um estudo multicêntrico, randomizado, controlado de pacientes pediátricos vivendo com HIV. Mil duzentos e seis pacientes pediátricos com idades entre 3 meses a 17 anos foram inscritos no estudo ARROW (COL105677) e a dose foi administrada de acordo com o peso - recomendações de faixa de dosagem nas diretrizes de tratamento da Organização Mundial da Saúde (Terapia antirretroviral da infecção por HIV em bebês e crianças, 2006). Após 36 semanas de um regime incluindo abacavir e lamivudina duas vezes por dia, 669 pacientes elegíveis foram randomizados para continuar com a administração de duas vezes ao dia ou para alternar com abacavir e lamivudina uma vez ao dia, durante pelo menos 96 semanas. Os resultados estão resumidos na tabela abaixo:

Resposta Viroológica baseada no RNA do HIV-1 com menos de 80 cópias/mL na Semana 48 e Semana 96 com administração abacavir + lamivudina uma vez ao dia ou duas vezes randomizados do ARROW (Estudo Observacional)

	Duas vezes ao dia N (%)	Uma vez ao dia N (%)
Semana 0 (após ≥ 36 Semanas de tratamento)		
RNA do HIV-1 < 80 cópias/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferença do risco (uma vez ao dia - duas vezes ao dia)	-4.8% (95% IC -11,5% a +1,9%), p=0,16	
Semana 48		
RNA do HIV-1 < 80 cópias/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferença do risco (uma vez ao dia - duas vezes ao dia)	-1,6% (95% IC -8,4% a +5,2%), p=0,65	
Semana 96		
RNA do HIV-1 <80 cópias/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferença do risco (uma vez ao dia - duas vezes ao dia)	-2,3% (95% IC -9,3% a +4,7%), p=0,52	

O grupo com administração de abacavir/lamivudina uma vez ao dia demonstrou ser não-inferior ao grupo de duas vezes ao dia, de acordo com a margem de não-inferioridade pré-especificada de -12%, para o objetivo primário de <80 cópias/mL na semana 48, bem como na semana 96 (objetivo secundário) e todos os outros limites testados (<200 cópias/mL, <400 cópias/mL, <1000 cópias/mL), os quais todos ficaram dentro dessa margem de não-inferioridade. As análises de subgrupos de testes para heterogeneidade da administração uma vez ao dia *versus* duas vezes ao dia não demonstraram efeito significativo do sexo, idade, ou carga viral na randomização. Conclusões suportaram a não-inferioridade, independentemente do método de análise.

No momento da randomização para esquema de dosagem uma vez ao dia vs duas vezes ao dia (Semana 0), os pacientes que receberam formulação em comprimidos tiveram uma supressão da taxa de carga viral maior que os que receberam alguma formulação em solução oral. Essas diferenças foram observadas em cada grupo de idade diferente estudado. As diferenças na taxa de supressão entre comprimidos e soluções permaneceram durante a Semana 96 com o esquema de dosagem de uma vez ao dia.

Proporção de indivíduos fazendo uso de abacavir + lamivudina nos regimes uma vez ao dia vs duas vezes ao dia. Randomização do Estudo ARROW com RNA do HIV-1 plasmático < 80 cópias/mL. Análise dos subgrupos por formulação.

	Duas vezes ao dia RNA do HIV-1 plasmático <80 c/mL: n/N (%)	Uma vez ao dia RNA do HIV-1 plasmático <80 c/mL: n/N (%)
Semana 0 (após 36 semanas de tratamento)		
Todos os regimes com comprimidos durante todo o tratamento	236/305 (77)	222/305 (73)
Semana 96		
Todos os regimes com comprimidos durante todo o tratamento	221/300 (74)	213/301 (71)

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de FURP-LAMIVUDINA é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à lamivudina ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 14 kg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

FURP-LAMIVUDINA não é recomendada para uso em monoterapia.

Infecções oportunistas

Os pacientes tratados com FURP-LAMIVUDINA, ou que recebam qualquer outra terapia antirretroviral, podem, mesmo assim, desenvolver infecções oportunistas e outras complicações decorrentes da infecção por HIV. Por isso, devem ser mantidos sob rigorosa observação clínica por médicos experientes no tratamento de pacientes com doenças associadas ao HIV.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal de moderada a grave, a concentração plasmática (AUC) da lamivudina é aumentada devido à diminuição do *clearance*. Portanto, a dose deve ser ajustada (ver Posologia e Modo de Usar).

Pancreatite

Foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com lamivudina. Contudo, não se sabe ao certo se o desenvolvimento dessa doença se deve ao tratamento medicamentoso ou à infecção por HIV subjacente. É necessário considerar a possibilidade de pancreatite toda vez que o paciente se queixar de dor abdominal, náuseas e vômitos ou quando apresentar níveis elevados de marcadores bioquímicos. Deve-se suspender o uso de FURP-LAMIVUDINA até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose

Foram relatados casos de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose (com a ocorrência de casos fatais) durante o uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos, isolados ou em combinações, incluindo a lamivudina. A maioria ocorreu em mulheres. Sintomas clínicos que podem ser indicativos do desenvolvimento de acidose láctica incluem: fraqueza generalizada, anorexia e perda súbita de peso, sintomas gastrointestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter cuidado ao administrar FURP-LAMIVUDINA, especialmente aos pacientes que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com FURP-LAMIVUDINA deve ser suspenso em qualquer paciente com sintomas clínicos ou achados laboratoriais sugestivos de acidose láctica com ou sem hepatite (que pode incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevação acentuada de transaminase).

Lipídeos séricos e glicose sanguínea

Os níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea podem aumentar durante a terapia antirretroviral. O controle da doença e alterações no estilo de vida são também fatores contribuintes. Deve-se considerar a medição dos níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea. Desordens lipídicas devem ser tratadas conforme clinicamente apropriado.

Síndrome de Reconstituição Imune

Em pacientes vivendo com HIV e com deficiência imune grave no início do tratamento antirretroviral, uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais pode surgir e causar problemas médicos graves ou o

agravamento dos sintomas. Tipicamente, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do tratamento antirretroviral. Exemplos relevantes são a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (frequentemente referida como PCP). Quaisquer sintomas inflamatórios têm de ser avaliados sem demora, e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário. Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é mais variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B:

Estudos clínicos e o uso comercial de lamivudina têm demonstrado que alguns pacientes portadores de hepatite B crônica podem apresentar evidências clínicas ou laboratoriais de recorrência dessa doença no caso de descontinuação do uso do medicamento. Isso pode ter consequências mais sérias em pacientes portadores de doenças hepáticas descompensadas. Se o uso de FURP-LAMIVUDINA for descontinuado em pacientes coinfectados pelos HIV e VHB, deve ser levada em consideração a monitoração periódica da função hepática e da replicação viral do VHB.

População especial de pacientes

Crianças

Um regime de tratamento somente com comprimidos deve ser usado quando possível.

Idosos

Nenhum dado específico está disponível. Entretanto, é aconselhável que se tenha cuidado especial devido a várias alterações associadas a esse grupo etário, como diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foi realizado nenhum estudo para investigar o efeito da lamivudina sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. E com base na farmacologia do medicamento, é impossível prever qualquer efeito prejudicial sobre essas atividades. No entanto, deve-se levar em conta as condições clínicas do paciente e o perfil de efeitos adversos de FURP-LAMIVUDINA quando se pretende estabelecer a capacidade de o indivíduo tratado com FURP-LAMIVUDINA dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez

Lamivudina foi avaliada pelo *Antiretroviral Pregnancy Registry* em mais de 11.000 mulheres durante a gestação e no pós-parto. Dados de estudos em humanos disponíveis a partir do *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostraram um aumento do risco das principais deficiências congênitas para lamivudina em comparação com a taxa de base (ver Resultados de Eficácia). No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e a segurança do uso de lamivudina durante a gravidez não foi estabelecida.

Estudos em humanos demonstraram que a lamivudina atravessa a placenta. A administração de lamivudina durante a gravidez só deve ser considerada se os benefícios esperados forem maiores do que qualquer risco possível.

Embora os estudos de reprodução (ver Toxicologia Reprodutiva, abaixo) em animais nem sempre forneçam uma previsão da resposta que irá ocorrer em humanos, achados em coelhas sugerem risco potencial de letalidade precoce do embrião.

Têm sido relatadas elevações leves e transitórias nos níveis de lactato, que podem ter ocorrido devido à disfunção mitocondrial, em neonatos e crianças expostos *in utero* ou pós-parto a inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs). A relevância clínica das elevações transitórias no lactato sérico é desconhecida. Também tem havido relatos raros de atraso no desenvolvimento, ataques epiléticos e outras doenças neurológicas. Entretanto, não foi estabelecida relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRNs *in utero* ou pós-parto. Tais achados não afetam as recomendações atuais para o uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

Lactação

Especialistas em saúde recomendam que, sempre que possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não for viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento.

Em um estudo, após a administração oral repetida de lamivudina 150 mg duas vezes ao dia (em combinação a 300 mg de

zidovudina duas vezes ao dia) ou 300 mg de lamivudina duas vezes ao dia (em combinação a 300 mg de zidovudina ou em uma associação em dose fixa), esta foi eliminada no leite materno humano (0,5 a 8,2 microgramas/mL) em concentrações semelhantes às encontradas no soro. Em outros estudos, após a administração oral repetida de 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia, a proporção leite materno:soro materno variou entre 0,6 e 3,3. A concentração média de lamivudina no soro infantil variou entre 18 e 28 ng/mL e não foi detectável em um dos estudos (ensaio de sensibilidade 7 ng/mL). Não foram avaliados os níveis intracelulares de trifosfato de lamivudina, metabólito ativo da lamivudina, em crianças pós-amamentação. Portanto, a relevância clínica da concentração sérica dos compostos mensurados nas mães é desconhecida.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Carcinogênese/Mutagênese

A lamivudina não foi mutagênica nos testes bacterianos mas, como muitos análogos de nucleosídeos, apresentou esta ação em ensaio citogenético *in vitro* e em ensaio em linfoma de ratos. A lamivudina não foi genotóxica *in vivo* em doses que forneceram concentrações plasmáticas de cerca de 40 a 50 vezes superiores aos níveis plasmáticos clínicos previstos. Como a atividade mutagênica *in vitro* da lamivudina não pôde ser confirmada em testes *in vivo*, conclui-se que lamivudina não representa um risco genotóxico aos pacientes.

Os resultados dos estudos de carcinogenicidade de lamivudina oral a longo prazo em ratos e camundongos não mostraram qualquer potencial carcinogênico.

Toxicologia Reprodutiva

Estudos de reprodução em animais não mostraram evidências de teratogenicidade e não mostraram nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina. A lamivudina causou pequenos aumentos na perda embrionária precoce quando administrada a coelhas grávidas, a níveis de exposição comparáveis aos obtidos no homem. No entanto, não houve evidência de perda de embriões em ratos com níveis de exposição de cerca de 35 vezes a exposição clínica (com base na $C_{máx}$).

Toxicologia Animal

A administração de lamivudina em estudos de toxicidade em animais com doses muito elevadas não foi associada a qualquer toxicidade orgânica maior. Reduções na contagem de eritrócitos e neutrófilos foram identificadas como os efeitos mais prováveis a ter relevância clínica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probabilidade de qualquer interação é baixa, em virtude de o fármaco apresentar metabolismo limitado e ligação reduzida com as proteínas plasmáticas, com eliminação renal quase completa na sua forma inalterada.

A lamivudina é predominantemente eliminada pela secreção catiônica orgânica ativa. A possibilidade de interação com outras drogas deve ser considerada, particularmente quando a principal via de eliminação for a secreção renal ativa mediante o transporte catiônico orgânico, como é o caso da trimetoprima. Outras drogas, tais como a ranitidina e a cimetidina, são parcialmente eliminadas através desse mecanismo, mas não demonstraram interação com a lamivudina. É pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas entre a lamivudina e drogas que são predominantemente eliminadas tanto pela via de secreção aniônica orgânica ativa como pela filtração glomerular.

Efeito da lamivudina na farmacocinética de outros agentes

In vitro, a lamivudina demonstra nenhuma ou fraca inibição de fármacos transportadores de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína resistente ao câncer de mama (BCRP) ou glicoproteína P (Pgp), proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1), MATE2- K ou transportadores de cátions orgânicos 3 (OCT3). Não é esperado, portanto, que a lamivudina afete as concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos desses transportadores.

A lamivudina é um inibidor de OCT1 e OCT2 *in vitro* com valores de IC₅₀ de 17 e 33 μ M, respectivamente. No entanto, a lamivudina tem baixo potencial para afetar as concentrações plasmáticas dos substratos de OCT1 e OCT2 à exposição terapêutica dos fármacos (até 300 mg).

Efeito de outros agentes na farmacocinética da lamivudina

A lamivudina é de substrato *in vitro* de MATE1, MATE2- K e OCT2. A trimetoprima (um inibidor destes transportadores de fármacos) tem demonstrado aumentar as concentrações plasmáticas de lamivudina. No entanto, esta interação não é considerada clinicamente significativa e nenhum ajuste de dose da lamivudina é necessário.

A lamivudina é um substrato do transportador OCT1 de captação hepática. Como a eliminação hepática desempenha um papel menor na depuração de lamivudina, interações medicamentosas devido à inibição da OCT1 são improváveis

de ter significância clínica.

A lamivudina é um substrato da Pgp e BCRP. No entanto, devido à sua elevada biodisponibilidade, é improvável que estes transportadores desempenhem um papel significativo na absorção deste fármaco. Portanto, é pouco provável que a coadministração de fármacos inibidores destes transportadores de efluxo afete a disposição e eliminação da lamivudina.

Interações relevantes à lamivudina

Quando possível, deve-se evitar a coadministração crônica de medicamentos que contenham sorbitol e FURP-LAMIVUDINA. Deve-se considerar um monitoramento mais frequente da carga viral de HIV-1 quando a coadministração crônica não puder ser evitada (ver Advertências e Precauções).

zidovudina: um aumento discreto na $C_{\text{máx}}$ da zidovudina (28%) foi observado quando essa droga é administrada em associação com a lamivudina. Contudo, exposição global (AUC) não foi significativamente alterada. A zidovudina não exerce efeito sobre a farmacocinética da lamivudina (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

trimetoprima/sulfametoxazol: a administração de trimetoprima/sulfametoxazol, nas doses de 160 mg/800 mg (cotrimoxazol), aumentou a concentração da lamivudina em aproximadamente 40%, devido ao componente trimetoprima. No entanto, a menos que o paciente tenha alteração da função renal, nenhum ajuste de dosagem da lamivudina é necessário (ver Posologia e Modo de Usar). A lamivudina não exerce nenhum efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima e do sulfametoxazol. Os efeitos da associação da lamivudina com doses maiores de trimetoprima/sulfametoxazol para o tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e toxoplasmose não foram estudados.

entricitabina: a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da entricitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Além disso, o mecanismo de resistência viral tanto para a lamivudina quanto para entricitabina é mediado através de mutação no mesmo gene da transcriptase reversa viral (M184V) e, consequentemente, a eficácia terapêutica desta combinação pode ser limitada. Assim, não é recomendado o uso de lamivudina em combinação com entricitabina ou associações em dose fixa contendo entricitabina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação

Conserve este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/Características organolépticas

Comprimido revestido branco, redondo, sulcado e sem odor ou sabor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

A terapia com FURP-LAMIVUDINA deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças vivendo com HIV.

FURP-LAMIVUDINA pode ser administrada com ou sem alimentos.

Para garantir a administração da dose completa, o comprimido deve, preferencialmente, ser engolido sem ser amassado (macerado). Para pacientes com dificuldade de ingerir comprimidos, eles podem ser amassados e misturados a líquidos ou a uma pequena quantidade de comida semissólida (pastosa), e consumidos imediatamente (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Posologia

Adultos, adolescentes e crianças pesando pelo menos 25 kg

A dose recomendada de FURP-LAMIVUDINA é de 300 mg ao dia, administrando-se 150 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, a cada 12 horas, ou 300 mg (dois comprimidos) uma vez ao dia (ver Advertências e Precauções).

Crianças ≥ 3 meses e com peso inferior a 25 kg**Crianças pesando de 14 a < 20 kg:**

A dose oral recomendada de FURP-LAMIVUDINA é a metade de um comprimido sulcado duas vezes ao dia ou um comprimido inteiro uma vez ao dia.

Crianças pesando ≥ de 20 a < 25 kg:

A dose oral recomendada de FURP-LAMIVUDINA é a metade de um comprimido sulcado pela manhã e um comprimido inteiro à noite ou um comprimido e meio uma vez ao dia.

Crianças pesando pelo menos 25 kg:

A dose adulta de 150 mg duas vezes ao dia ou 300 mg uma vez ao dia deve ser administrada.

Crianças com menos de 14 kg:

FURP-LAMIVUDINA comprimidos não é indicada para uso em crianças com menos de 14 kg.

Crianças com menos de 3 meses de idade:

Os dados limitados são insuficientes para recomendar doses específicas (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Pacientes com insuficiência renal:

Em pacientes com insuficiência renal de moderada a grave, a concentração plasmática (AUC) de lamivudina é aumentada devido à redução do *clearance* (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Não existem dados disponíveis sobre o uso de lamivudina em crianças com insuficiência renal.

A redução da dose e/ou aumento do intervalo entre doses deve ser considerada em crianças com pelo menos três meses de idade e peso inferior a 25 kg, com *clearance* de creatinina < 30 mL/min.

Pacientes com insuficiência hepática

Não se faz necessário ajustar a dose em pacientes portadores de disfunção hepática moderada e grave, exceto se acompanhada de insuficiência renal (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Idosos

Nenhum dado específico está disponível. Entretanto, é aconselhável que se tenha cuidado especial devido a várias alterações associadas a esse grupo etário, como diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

O uso incorreto causa resistência do vírus e falha no tratamento.**Este medicamento não deve ser mastigado.****9. REAÇÕES ADVERSAS**

Os efeitos adversos relacionados foram relatados durante o tratamento da infecção pelo HIV com o uso de lamivudina como monoterapia ou associado a outros antirretrovirais. Ainda não está esclarecido se sua ocorrência está diretamente relacionada com a droga ou se é resultado da própria doença subjacente.

As reações adversas estão listadas abaixo por frequência. As frequências são definidas como:

Muito comum (> 1/10)

Comum (> 1/100 e < 1/10)

Incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Muito rara (< 1/10.000)

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

Hiperlactemia; dor de cabeça; náuseas, vômitos, dor na porção superior do abdômen, diarreia; *rash* cutâneo; alopecia; artralgia; distúrbios musculares; fadiga, febre, mal-estar.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):

Neutropenia, anemia, trombocitopenia; aumento transitório de enzimas hepáticas (TGP, TGO).

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000):

Acidose láctica (ver Advertências e Precauções); pancreatite, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta; aumento da concentração de amilase sérica; rabdomiólise.

Reações muito raras (< 1/10.000):

Aplasia de células vermelhas; parestesia. Neuropatia periférica tem sido relatada, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta.

População pediátrica

O banco de dados de segurança que suporta uma dose única diária de lamivudina em crianças vem do estudo ARROW (COL105677), no qual 669 pacientes pediátricos vivendo com HIV-1 receberam abacavir e lamivudina uma ou duas vezes ao dia (ver Experiência Clínica, em Características Farmacológicas). Não foram identificados outros problemas de segurança em crianças que receberam uma ou duas vezes a dose diária comparados aos adultos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE**Sinais e sintomas**

Nenhum sinal ou sintoma específico foi identificado após superdosagem aguda com lamivudina, além daquelas listadas como reações adversas.

Tratamento

Caso ocorra superdosagem, o paciente deve ser monitorado e, se necessário, receber tratamento de suporte padronizado. Uma vez que a lamivudina é eliminada com a diálise, a hemodiálise contínua pode ser usada no tratamento da superdosagem, apesar de não ter sido estudada.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1039.0147

Farm. Responsável: Dr. Ricardo de Lima e Silva - CRF-SP nº 22.704

FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP

Governo do Estado de São Paulo

Rua Endres, 35 - Guarulhos - SP

CNPJ 43.640.754/0001-19 - Indústria Brasileira

SAC  **0800 055 1530**

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/07/2023.



Anexo B
Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/11/2013	0986121/13-1	SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2013	0986121/13-1	SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2013	• Versão Inicial.	VPS	150 mg Comprimido Revestido
06/03/2014	0162169/14-6	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/03/2014	0162169/14-6	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/03/2014	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO; • CONTRAINDICAÇÕES; • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; • POSOLOGIA E MODO DE USAR.	VPS	150 mg Comprimido Revestido
02/06/2014	0434089/14-2	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/06/2014	0434089/14-2	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/06/2014	• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.	VPS	150 mg Comprimido Revestido
N/A	N/A	Atualização do Texto de Bula	N/A	N/A	Atualização do Texto de Bula	N/A	• VPS 03: atualização interna da FURP, portanto, não foi notificada à Anvisa.	VPS	150 mg Comprimido Revestido
21/10/2015	0925102/15-2	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/10/2015	0925102/15-2	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/10/2015	• RESULTADOS DE EFICÁCIA; • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; • POSOLOGIA E MODO DE USAR; • REAÇÕES ADVERSAS; • SUPERDOSE; • DIZERES LEGAIS Alteração de Farmacêutico Responsável.	VPS	150 mg Comprimido Revestido

04/02/2016	1245786/16-8	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2016	1245786/16-8	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2016	• Não houve alteração. Esta bula já foi notificada anteriormente em 21/10/2015, porém, como não foi disponibilizada no bulário eletrônico, está sendo submetida novamente.	VPS	150 mg Comprimido Revestido
09/08/2017	1668346/17-3	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/08/2017	1668346/17-3	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/08/2017	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS	VPS	150 mg Comprimido Revestido
18/01/2019	0050098/19-4	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2019	0050098/19-4	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2019	• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VPS	150 mg Comprimido Revestido
21/01/2020	0202878/20-6	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2020	0202878/20-6	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2020	• COMPOSIÇÃO (excipiente)	VPS	150 mg Comprimido Revestido
18/12/2020	4480615/20-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2020	4480615/20-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2020	• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 10. SUPERDOSE • DIZERES LEGAIS	VPS	150 mg Comprimido Revestido
12/04/2021	1398637/21-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/04/2021	1398637/21-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/04/2021	• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR • 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	150 mg Comprimido Revestido
05/12/2022	5015225/22-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/12/2022	5015225/22-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/12/2022	• DIZERES LEGAIS (alteração RT)	VPS	150 mg Comprimido Revestido

11/08/2023	0846767/23-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/08/2023	0846767/23-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/08/2023	• 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • 4. CONTRAINDICAÇÕES • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	150 mg Comprimido Revestido
18/10/2023	NA	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/10/2023	NA	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/10/2023	• 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • 4. CONTRAINDICAÇÕES • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	150 mg Comprimido Revestido