

**IQUEGO-LAMIVUDINA**

**IQUEGO - INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO  
DE GOIÁS S.A.**

**Comprimido revestido  
150 mg**

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

(PORTARIA 344/98 LISTA C4)

## **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

### **IQUEGO-LAMIVUDINA**

lamivudina

## **APRESENTAÇÃO**

Comprimido revestido 150 mg, frasco com 60 unidades.

## **USO ORAL.**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO (crianças acima de 14 kg)**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

Lamivudina.....150 mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

(lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, Opadry White, etilcelulose, álcool etílico e água purificada).

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

IQUEGO-LAMIVUDINA é indicado 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**

Lamivudina reduziu em 50% a dosagem sérica do RNA-HIV 1 em 75% dos pacientes, quando usado isoladamente, e em 94% dos pacientes, quando usado em combinação com a zidovudina<sup>1</sup>.

#### ***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 135 198, respectivamente. A prevalência (IC 95%) das deficiências congênitas no primeiro trimestres 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*).

<sup>1</sup> 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**

Grupo farmacoterapêutico: análogos de nucleosídeos.

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 a 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 infectados pelo HIV-1 tratados com terapia antirretroviral que contém lamivudina. O mutante 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 contêm 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).

Terapias antirretrovirais múltiplas que contêm 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 sejam administradas rapidamente (preferencialmente em até duas horas) após exposição accidental 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 ( $T_{max}$ ) para atingir a concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) é de cerca de uma hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em duas doses, com intervalo de 12 horas), a  $C_{max}$  é da ordem de 1-1,9 mcg/mL. Não há necessidade de 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  $T_{max}$  e redução da  $C_{max}$  (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 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.

#### **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, e a meia-vida terminal média de eliminação, de cinco a sete horas. 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 (16 a 19 horas), em comparação à meia-vida da lamivudina plasmática (cinco a sete horas). Em 60 voluntários adultos saudáveis, lamivudina 300 mg administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a lamivudina 150 mg administrado 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 produtos medicinais 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 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 < 50 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 em crianças**

De forma geral, a farmacocinética da lamivudina em crianças é semelhante à dos adultos. No entanto, a biodisponibilidade absoluta (aproximadamente 55% a 65%) é reduzida em crianças menores de 12 anos. Além disso, o *clearance* é aumentado em crianças muito novas e diminui com a idade, aproximando-se dos valores de referência para os adultos por volta dos 12 anos. Descobertas recentes indicam que a exposição em crianças com 2 a <6 anos de idade podem ser reduzidas em aproximadamente 30% quando comparada a outras faixas etárias. Os dados que corroboram essa conclusão ainda são aguardados. Atualmente, os dados disponíveis não sugerem que a lamivudina seja menos eficaz nesse grupo de pacientes. 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 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.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

IQUEGO-LAMIVUDINA comprimidos é contraindicado para crianças que pesam menos de 14 kg. Para esse grupo de pacientes é recomendado o uso da solução oral.

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

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

IQUEGO-LAMIVUDINA não é recomendado para uso monoterápico.

É importante avisar aos pacientes que ainda não foi comprovado que a terapia antirretroviral atual, incluindo-se o uso de IQUEGO-LAMIVUDINA, tem a propriedade de prevenir o risco de transmissão do HIV através de contato sexual ou contaminação por sangue. Portanto, é necessário adotar as precauções apropriadas.

Os pacientes tratados com IQUEGO-LAMIVUDINA, ou que recebam qualquer outra terapia antirretroviral, podem, mesmo assim, adquirir infecções oportunistas e apresentar 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 IQUEGO-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 IQUEGO-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 consistem em: fraqueza

generalizada, anorexia e perda súbita de peso, sintomas gastrintestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter cuidado ao administrar IQUERO-LAMIVUDINA a qualquer paciente, especialmente àqueles que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com IQUERO-LAMIVUDINA deve ser suspenso particularmente aos pacientes com sintomas clínicos ou achados laboratoriais sugestivos de acidose láctica com ou sem ou hepatite (que deve incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevação acentuada de transaminase).

#### **Redistribuição de gordura**

Redistribuição/acúmulo de gordura, incluindo obesidade central, aumento da camada de gordura dorso-cervical (buffalo hump), perda de gordura periférica e facial, aumento das mamas, elevação dos níveis de lipídios séricos e glicose sanguínea têm sido observados, tanto separadamente quanto juntos, em alguns pacientes tratados com terapia antirretroviral combinada (ver Reações adversas).

Apesar de todos os integrantes das classes de medicamentos inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos estarem associados a um ou mais desses eventos adversos específicos, relacionados a uma síndrome normalmente conhecidos como lipodistrofia, dados indicam que existem diferenças nos riscos entre cada um dos exemplares das respectivas classes terapêuticas.

Além disso, a síndrome lipodistrófica tem uma etiologia multifatorial, exemplificada pelo status da doença pelo HIV, a idade avançada e a duração do tratamento antirretroviral, e todos desempenham um importante papel, possivelmente sinérgico.

As consequências em longo prazo desses eventos adversos são desconhecidas.

O exame clínico deve incluir avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve ser considerada a quantificação dos lipídios séricos e da glicose sanguínea. Distúrbios lipídicos devem ser tratados de modo clinicamente apropriado.

#### **Síndrome de Reconstituição Imune**

Em portadores de HIV com deficiência imune grave no início do tratamento antirretroviral, uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais pode surgir e causar condições médicas 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 jirovecii* (*P. carinii*). 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 medicamento. Isso pode ter consequências mais sérias em pacientes portadores de doenças hepáticas descompensadas. Se o uso de IQUERO-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.

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

##### **Crianças com menos de 3 meses de idade:**

Os dados são insuficientes para recomendar doses específicas (ver Propriedades farmacocinéticas).

##### **Pacientes idosos:**

Nenhum dado específico está disponível. Entretanto, é aconselhável que se tenha cuidado especial devido a várias alterações associadas a essa faixa etária, 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, devem-se levar em conta as condições clínicas do paciente e o perfil de efeitos adversos de IQUERO-LAMIVUDINA quando se pretende estabelecer a capacidade de o indivíduo tratado com IQUERO-LAMIVUDINA dirigir veículos ou operar máquinas.

#### **Gravidez e lactação**

LAMIVUDINA foi avaliado 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. No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e a segurança do uso da 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 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 moderadas 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 desenvolvimento retardado, 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 correntes para o uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

Alguns profissionais de 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 é 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 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 variou entre 0,6 e 0,33. 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, substância ativa da lamivudina, em crianças pós-amamentação. Portanto, a relevância clínica da concentração sérica dos compostos mensurados nas mães é desconhecida.

#### **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 longo prazo lamivudina oral 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<sub>máx</sub>).

#### **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.

Categoria C de risco na gravidez.

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

### **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 quanto pela filtração glomerular.

**zidovudina:** um aumento discreto na C<sub>máx</sub> da zidovudina (28%) foi observado quando essa droga é administrada em associação com a lamivudina. Contudo, a área sob a curva não foi significativamente alterada. A zidovudina não exerce nenhum 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 jirovecii* (*P. carinii*) e toxoplasmose não foram estudados.



**zalcitabina:** a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da zalcitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Dessa forma, não é recomendado o uso de IUEGO-LAMIVUDINA em combinação com a zalcitabina.

**entricitabina:** 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, conseqüentemente, a eficácia terapêutica desta combinação pode ser limitada. Assim, não é recomendado o uso de IUEGO-LAMIVUDINA em combinação com entricitabina ou associações em dose fixa contendo entricitabina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

### **Conservação**

IUEGO-LAMIVUDINA deve ser guardado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), proteger da luz e umidade.

**Número de lote e validade: vide embalagem.**

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

### **Aspectos físicos/Características organolépticas**

IUEGO-LAMIVUDINA é um comprimido revestido, circular, cor branca.

**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 IUEGO-LAMIVUDINA deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças infectados pelo HIV.

IUEGO-LAMIVUDINA pode ser administrado 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 e adolescentes com peso de pelo menos 30 kg**

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

#### **Crianças com mais de 3 meses e com peso inferior a 30 kg**

##### **Crianças com peso de 21 a 30 kg:**

A dose oral recomendada de IUEGO-LAMIVUDINA é a metade de um comprimido pela manhã e um comprimido inteiro à noite.

##### **Crianças com peso de 14 a 21 kg:**

A dose oral recomendada de IUEGO-LAMIVUDINA é metade de um comprimido duas vezes ao dia.

##### **Crianças com menos de 14 kg:**

IUEGO-LAMIVUDINA comprimidos não é indicado para uso em crianças com menos de 14 kg. Nesses casos, é indicado o uso de lamivudina solução oral, e a dose recomendada é de 4 mg/kg duas vezes ao dia até um máximo de 300 mg ao dia.

##### **Crianças com menos de 3 meses de idade:**

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

Lamivudina solução oral também é indicado para pacientes que não consigam engolir comprimidos.

### **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).

A dosagem deve ser reduzida para os pacientes com *clearance* de creatinina < 50 mL/min, como demonstrado nas tabelas abaixo. O mesmo percentual de redução da dose deve ser aplicado para pacientes pediátricos com insuficiência renal, como demonstrado na segunda tabela.

Para doses abaixo de 150 mg é recomendado o uso de solução oral.

Posologia recomendada para adultos e adolescentes com peso de pelo menos 30 kg:

Clearance de Creatinina (mL/min)	Primeira Dose	Dose de Manutenção	Intervalo
30 até < 50	150 mg #	150mg #	Uma vez ao dia
15 até < 30*	150 mg #	100 mg (10mL de solução oral)	Uma vez ao dia
5 até < 15*	150 mg #	50 mg (5mL de solução oral)	Uma vez ao dia
< 5*	50 mg (5 mL de solução oral)	25 mg (2,5mL de solução oral)	Uma vez ao dia

# 150 mg: um comprimido inteiro de 150 mg, ou 15 mL de solução oral.

\* Nessas faixas, o esquema posológico requer o uso de lamivudina solução oral.

Posologia recomendada para crianças com mais de 3 meses e peso inferior a 30 kg:

Clearance de Creatinina (mL/min)	Primeira Dose	Dose de Manutenção	Intervalo
30 até < 50	4 mg/kg	4,0 mg/kg	Uma vez ao dia
15 até < 30*	4 mg/kg	2,6 mg/kg	Uma vez ao dia
5 até < 15*	4 mg/kg	1,3 mg/kg	Uma vez ao dia
< 5*	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg	Uma vez ao dia

\* Nessas faixas, o esquema posológico requer o uso de lamivudina solução oral.

### Pacientes com insuficiência hepática

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

### 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 a ocorrência das reações está diretamente relacionada à 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 abdominal, diarreia; rash cutâneo; alopecia; artralgia; distúrbios musculares; fadiga, febre, mal-estar.

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

Neutropenia, anemia, trombocitopenia; aumento transitório da concentração plasmática 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; rabinomiólise.

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.

Redistribuição/acúmulo de gordura corporal (ver Advertências e precauções). A incidência desse evento depende de múltiplos fatores, entre eles a combinação específica das drogas antirretrovirais.

**Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em: [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Existem dados limitados sobre as consequências da superdosagem em humanos. Nenhum caso fatal foi relatado, e todos os pacientes se recuperaram. Nenhum sinal ou sintoma específico foi identificado após superdosagem.

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 1.0884.0357

Farmacêutico Responsável:

Dr. Fritz Eduardo Kasbaum - CRF-GO N° 3918

ESTADO DE GOIÁS - SECRETARIA DA SAÚDE

IQUEGO - INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S.A.

Av. Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga

CEP: 74.450-010 - Goiânia - Goiás

CNPJ N° 01.541.283/0001-41 - Indústria Brasileira

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO**



IQ-110145674/02.2015

## Anexo B

### Histórico de alteração para a Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens da bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
17/12/2013	1061067137	Inclusão inicial texto de bula adequada à bula padrão- Bulário Eletrônico Anvisa					-	VP/VPS	Comprimido revestido 150 mg frasco com 60 comprimidos
25/09/2014	0798826145	Notificação de Alteração de texto de bula RDC60/12					-Advertências e Precauções (Gravidez e Lactação) -O que Devo Saber Antes de Usar este Medicamento? (Gravidez e Lactação)	VP/VPS	Comprimido revestido 150 mg frasco com 60 comprimidos
		Notificação de Alteração de texto de bula RDC60/12					Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas Superdose Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido revestido 150 mg frasco com 60 comprimidos