

Biovir

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

150mg+300mg



## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Biovir®**

lamivudina + zidovudina

### APRESENTAÇÃO

**Biovir®** é apresentado em embalagem que contém 60 comprimidos revestidos e ranhurados, contendo 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 14KG)

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

lamivudina ..... 150 mg

zidovudina ..... 300 mg

Excipientes\* q.s.p. .... 1 comprimido

\* Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, polietilenoglicol e polissorbato.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Biovir®** é indicado para tratamento da infecção por HIV.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Biovir®** reduziu em 50% a quantificação sérica do RNA-HIV de 94% dos pacientes.

Referência: 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

##### Mecanismos de ação

A lamivudina e a zidovudina são análogos de nucleosídeos e potentes inibidores seletivos de HIV-1 e HIV-2.

A lamivudina tem se mostrado altamente sinérgica com a zidovudina na inibição da replicação do HIV em culturas celulares.

Os dois fármacos são metabolizados sequencialmente pelas quinases intracelulares nas respectivas formas ativas de 5'-trifosfato (TP). A lamivudina-TP e a zidovudina-TP são substratos e inibidores competitivos da transcriptase reversa do HIV. Entretanto, sua principal atividade antiviral se dá pela incorporação da forma monofosfato na cadeia do DNA viral, o que resulta na finalização da cadeia de ácido nucleico e na interrupção do ciclo de replicação viral. Os trifosfatos de lamivudina e zidovudina mostram atividade significativamente menor nas polimerases do DNA das células hospedeiras.

*In vitro*, a lamivudina demonstra baixa citotoxicidade em linfócitos sanguíneos periféricos, em linhas celulares estabelecidas de linfócitos e de monócitos-macrófagos e em uma variedade de células progenitoras da medula óssea *in vitro*. Portanto, a lamivudina tem, *in vitro*, alto índice terapêutico.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração de aminoácidos em M184V próxima ao sítio de ação da transcriptase reversa (TR) viral. Essa variante aparece tanto *in vitro* quanto em pacientes infectados por HIV-1 sob tratamento antirretroviral que contém lamivudina. Os mutantes M184V exibem suscetibilidade muito reduzida à lamivudina e mostram diminuição da capacidade de replicação viral *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que isolados de vírus resistentes à zidovudina podem se tornar sensíveis quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica desses achados, no entanto, ainda não está bem definida.

A resistência cruzada conferida pela TR de M184V é limitada dentro da classe de inibidores de nucleosídeos dos agentes antirretrovirais. 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 que contém apenas a mutação M184V. O mutante TR M184V apresenta redução <4 vezes na suscetibilidade à didanosina e à zalcitabina. A relevância clínica desses achados é desconhecida.

A resistência aos análogos da timidina (entre eles a zidovudina) está bem caracterizada e é conferida pelo acúmulo gradual de até seis mutações específicas da transcriptase reversa do HIV nos códons 41, 67, 70, 210, 215 e 219. Os vírus adquirem resistência fenotípica aos análogos da timidina através da combinação de mutações dos códons 41 e 215 ou pelo acúmulo de pelo menos quatro das seis mutações. Essas mutações de análogos da timidina por si sós não causam alto nível de resistência cruzada a nenhum dos outros nucleosídeos, permitindo o uso posterior de qualquer dos demais inibidores da transcriptase reversa aprovados.

Dois padrões de mutação de resistência a múltiplos fármacos, o primeiro caracterizado por mutações da transcriptase reversa do HIV nos códons 62, 75, 77, 116 e 151 e o segundo, que envolve tipicamente uma mutação T69S e uma inserção de pares de seis bases na mesma posição, resultam em resistência fenotípica ao AZT, bem como aos outros inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. Qualquer um desses dois padrões de mutação de resistência a múltiplos nucleosídeos limita gravemente futuras opções terapêuticas.

Em estudos clínicos, a combinação da zidovudina com a lamivudina tem demonstrado redução da carga viral do HIV-1 e aumento da contagem de células CD4. Dados clínicos indicam que a combinação da lamivudina com a zidovudina, isoladamente ou em combinação com regimes terapêuticos que contém zidovudina, resulta em redução significativa do risco de progressão da doença e de mortalidade.

Separadamente, a terapia com lamivudina e zidovudina tem produzido isolados clínicos de HIV que demonstram sensibilidade reduzida *in vitro* ao análogo de nucleosídeo ao qual foram expostos. Além disso, há evidências clínicas, *in vivo*, de que a lamivudina, associada à zidovudina, retarda o aparecimento de resistência à zidovudina em indivíduos que não receberam terapia antirretroviral prévia.

Os testes de suscetibilidade *in vitro* não foram padronizados, e os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos. A relação entre a suscetibilidade *in vitro* do HIV à lamivudina e/ou à zidovudina e a resposta clínica ao tratamento continuam sendo investigadas.

A lamivudina e a zidovudina têm sido amplamente usadas como componentes do tratamento antirretroviral combinado com outros agentes antirretrovirais 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).

Múltiplos esquemas de tratamento antirretroviral que contêm lamivudina demonstraram ser eficazes em pacientes não submetidos a tratamento antirretroviral anterior, bem como naqueles que apresentam vírus que contêm as mutações M184V.

## Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A lamivudina e a zidovudina são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal. Nos adultos, a biodisponibilidade após administração oral da lamivudina é de aproximadamente 80% a 85% e a da zidovudina é de cerca de 60% a 70%.

Um estudo sobre bioequivalência comparou **Biovir®**, lamivudina em comprimidos de 150 mg e zidovudina em comprimidos de 300 mg em administração conjunta. Também se estudou o efeito dos alimentos sobre a velocidade e a extensão da absorção. **Biovir®** mostrou-se bioequivalente a lamivudina 150 mg e a zidovudina 300 mg em administração de comprimidos separados a indivíduos em jejum.

Após a administração de **Biovir®**, os valores de  $C_{\max}$  da lamivudina e da zidovudina (intervalo de confiança de 95%) são de 1,5 (1,3-1,8) µg/ml e de 1,8 (1,5-2,2) µg/ml respectivamente. Os valores médios de  $T_{\max}$  são de 0,75 (0,50-2,00) horas e de 0,50 (0,25-2,00) horas respectivamente. Há similaridade na extensão da absorção (AUC) das duas drogas, assim como na meia-vida estimada após o uso de **Biovir®**, entre a administração feita com alimentos e a feita em jejum, apesar de a velocidade de absorção ( $C_{\max}$  e  $T_{\max}$ ) estar reduzida quando as drogas são ingeridas em jejum. Com base nesses dados, concluiu-se que **Biovir®** pode ser administrado com ou sem alimentos.

Não se espera que a administração dos comprimidos macerados, misturados com líquidos ou com uma pequena porção de comida pastosa tenha impacto na característica farmacêutica de **Biovir®**; portanto, tampouco se espera alteração do efeito clínico. Essa conclusão se baseia nas características físico-químicas e farmacocinéticas do ingrediente ativo e no comportamento da dissolução *in vitro* dos comprimidos de **Biovir®** em água, assumindo-se que o paciente macere e transfira 100% do comprimido (ou a metade do comprimido) e o degluta imediatamente.

### Distribuição

Estudos feitos com lamivudina e zidovudina em administração intravenosa mostraram que os volumes aparentes médios de distribuição foram de 1,3 e 1,6 L/kg respectivamente. A lamivudina apresenta farmacocinética linear na faixa de dose terapêutica e demonstra limitada ligação à principal proteína plasmática, a albumina (<36% da albumina sérica *in vitro*). A ligação da zidovudina às proteínas plasmáticas é de 34% a 38%. Portanto, não se esperam interações medicamentosas por deslocamento do sítio de ligação com **Biovir®**.

Os dados demonstram que a lamivudina e a zidovudina penetram no sistema nervoso central (SNC) e alcançam o fluido cerebrospinal (CSF). A razão média das concentrações líquóricas/séricas 2 a 4 horas após a administração oral da lamivudina foi de 0,12; a da zidovudina, de 0,5. A verdadeira extensão da penetração da lamivudina no SNC e sua relação com a eficácia clínica são desconhecidas.

### Metabolismo

O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação de menor importância. Esse fármaco é predominantemente eliminado por excreção renal como droga inalterada. A probabilidade de interações medicamentosas metabólicas com a lamivudina é pequena em razão de seu baixo grau de metabolização hepática (5% a 10%) e de sua reduzida ligação plasmática.

O 5'-glicuronídeo da zidovudina constitui-se no principal metabólito existente no plasma e na urina, é responsável por aproximadamente 50% a 80% da dose administrada, e sua eliminação se dá por via renal. A 3'-amino-3'-deoxitimidina (AMT) tem sido identificada como metabólito da zidovudina após administração intravenosa.

### Eliminação

A meia-vida de eliminação observada da lamivudina varia de 5 a 7 horas. O *clearance* sistêmico médio é de aproximadamente 0,32 L/h/kg, com *clearance* predominantemente renal (>70%) através do sistema de transporte catiônico orgânico.

Em estudos sobre a zidovudina em administração intravenosa, a meia-vida plasmática terminal média foi de 1,1 hora e o *clearance* sistêmico médio de 1,6 L/h/kg. O *clearance* renal da zidovudina é estimado em 0,34 L/h/kg, o que indica filtração glomerular e secreção tubular ativa pelos rins.

### Pacientes com insuficiência renal

Estudos com pacientes que apresentam comprometimento renal demonstraram que a eliminação da lamivudina é afetada por essa disfunção devido ao decréscimo do *clearance* renal. Uma redução de dose é necessária para os pacientes que apresentam *clearance* de creatinina menor que 50 mL/min. A concentração da zidovudina também parece aumentada nos pacientes com insuficiência renal avançada.

### Pacientes com insuficiência hepática

Os dados limitados sobre pacientes com cirrose sugerem que pode ocorrer acúmulo da zidovudina com a diminuição da glicuronidação. Em casos de insuficiência hepática grave, talvez seja necessário um ajuste de dose da zidovudina.

### Idosos

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

### Crianças

Nas crianças com idade superior a 5 ou 6 meses, o perfil farmacocinético da zidovudina é semelhante ao observado em adultos. A droga é bem absorvida no intestino, e em todos os regimes posológicos estudados, em adultos e crianças, a biodisponibilidade foi de 60% a 74%, com média de 65%. Os níveis de  $C_{ss\max}$  foram de 4,45 µM (1,19 µg/mL) após uma dose de 120 mg de zidovudina (em solução) por m<sup>2</sup> da área de superfície corporal e de 7,7 µM (2,06 µg/mL) com 180 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal. Doses de 180 mg/m<sup>2</sup> (quatro vezes por dia) administradas em crianças originaram exposição sistêmica semelhante (AUC de 24 horas de 40,0 h µM ou 10,7 h µg/mL) à observada com doses de 200 mg (seis vezes por dia) administradas em adultos (40,7 h µM ou 10,9 h µg/mL).

Avaliou-se, em seis crianças de 2 a 13 anos de idade portadoras do HIV, a farmacocinética plasmática da zidovudina enquanto os pacientes recebiam 120 mg/m<sup>2</sup> desse fármaco (três vezes por dia), novamente avaliada após a troca de dosagem para 180 mg/m<sup>2</sup> (duas vezes por dia). A exposição sistêmica (AUC diária e  $C_{\max}$ ) no plasma com o regime de duas vezes por dia foi equivalente à obtida com a mesma dose diária total dividida em três partes.

De modo geral, a farmacocinética da lamivudina nos pacientes pediátricos é semelhante à dos adultos. No entanto, a biodisponibilidade absoluta (de aproximadamente 55% a 65%) se reduziu nos pacientes com menos de 12 anos. Além disso, os valores da depuração sistêmica foram superiores nos pacientes pediátricos mais novos e diminuíram com a idade, aproximando-se dos valores dos adultos por volta dos 12 anos. Devido a essas diferenças, a dose

recomendada de lamivudina para crianças (com idade superior a 3 meses e peso inferior a 30 kg) é de 4 mg/kg duas vezes por dia. Essa dose deve atingir AUC<sub>0-12</sub> média da ordem de 3.800 a 5.300 ng.h/mL. Dados recentes indicam que a exposição em crianças com menos de 6 anos pode reduzir-se cerca de 30% em comparação às outras faixas etárias. Dados adicionais relativos a esse assunto são aguardados. Até o momento os dados disponíveis não sugerem que a lamivudina seja menos eficaz para essa faixa etária.

#### **Gravidez**

A farmacocinética da lamivudina e da zidovudina em gestantes foi semelhante a não-gestantes. Devido à passagem da lamivudina pela placenta, em humanos, a concentração sérica de lamivudina em recém-nascidos foi semelhante à concentração sérica da mãe e do cordão umbilical na ocasião do parto. A zidovudina foi medida no plasma e gerou resultados similares aos observados com a lamivudina.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Biovir®** comprimidos é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade previamente demonstrada à lamivudina, à zidovudina ou a qualquer outro componente da fórmula.

A zidovudina é contraindicada para pacientes com baixa contagem de neutrófilos ( $<750$  células/mm<sup>3</sup>) ou baixos níveis de hemoglobina ( $<7,5$  g/dL ou 4,65 mmol/L); portanto, **Biovir®** é contraindicado para esses pacientes (ver o item Advertências e Precauções).

**Biovir®** comprimidos é também contraindicado para crianças com peso inferior a 14 kg. Esse grupo de pacientes deve tomar a lamivudina e a zidovudina como formulações separadas de acordo com as indicações do médico.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com peso inferior a 14 kg.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com baixa contagem de neutrófilos ( $0,75 \times 10^9/L$ ) ou baixos níveis de hemoglobina ( $<7,5$  g/dL ou 4,65 mmol/L).**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

As precauções e advertências sobre o uso de lamivudina e zidovudina são apresentadas nesta seção. Não existe nenhuma precaução nem advertência adicional relativa à combinação dos dois medicamentos em **Biovir®**. Recomenda-se administrar preparações isoladas de lamivudina e zidovudina nos casos em que são necessários ajustes de doses. Nessas circunstâncias, o médico deve usar como referência a prescrição individual desses medicamentos.

Os pacientes devem ser alertados sobre o perigo da automedicação (ver o item Interações Medicamentosas).

É também necessário avisar os pacientes de que o uso de **Biovir®** não reduz o risco de transmissão do HIV através da relação sexual ou do sangue e seus derivados. Portanto, deve-se continuar a tomar das precauções apropriadas.

**Biovir®**, assim como outras terapias antirretrovirais, não representa a cura da infecção pelo HIV; portanto, os pacientes podem ainda apresentar os sintomas associados a essa condição, entre eles o aparecimento de infecções oportunistas. Assim, os pacientes devem continuar sob a observação clínica de médicos experientes no tratamento da infecção pelo HIV.

#### **Efeitos colaterais hematológicos**

Pode-se esperar a ocorrência de anemia, neutropenia e leucopenia (geralmente secundária à neutropenia) nos pacientes que usam zidovudina. Tais efeitos ocorreram com maior frequência com doses mais altas de zidovudina (de 1.200 a 1.500 mg/dia) em pacientes com doença avançada causada por HIV e em indivíduos com baixa reserva medular óssea antes do tratamento. Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente os parâmetros hematológicos dos pacientes sob tratamento com **Biovir®** (ver o item Contraindicações).

Esses efeitos hematológicos, de modo geral, só são observados de quatro a seis semanas após o início do tratamento. Para pacientes com doença sintomática avançada causada por HIV, comumente se recomenda, nos primeiros três meses de tratamento, a realização de exames laboratoriais pelo menos a cada duas semanas e, a partir daí, no mínimo mensalmente. Nos indivíduos com infecção por HIV em fase inicial, os efeitos colaterais hematológicos são infrequentes. Dependendo da condição geral do paciente, os exames laboratoriais podem ser realizados com menor frequência, a cada três meses, por exemplo.

Além disso, talvez sejam necessários ajustes das doses de zidovudina caso ocorra mielossupressão ou anemia grave durante o tratamento com **Biovir®** em pacientes com comprometimento preexistente da medula óssea (como hemoglobina  $<9$  g/dL ou contagem de neutrófilos  $1,0 \times 10^9/L$ ). Como não é possível o ajuste das doses de **Biovir®**, deve-se usar preparações isoladas de zidovudina e de lamivudina (ver o item Contraindicações).

#### **Pancreatite**

Foram raros os casos de pancreatite em pacientes tratados com lamivudina e zidovudina. Não está claro se tais casos decorreram do uso desses medicamentos ou de doença subjacente por ação do HIV. Entretanto, é preciso considerar a pancreatite toda vez que o paciente desenvolver dor abdominal, náuseas e vômitos ou apresentar marcadores bioquímicos elevados. O tratamento com **Biovir®** deve ser interrompido até a exclusão do diagnóstico de pancreatite.

#### **Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose**

Houve relatos de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose (inclusive com casos fatais) no tratamento da infecção pelo HIV devido ao uso de análogos de nucleosídeos, isoladamente ou em combinação, entre eles a lamivudina e a zidovudina. A maioria ocorreu em mulheres. Os sinais clínicos indicativos de desenvolvimento de acidose láctica são fraqueza generalizada, anorexia e perda repentina de peso sem causa aparente, além de sintomas gastrointestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter muito cuidado ao administrar **Biovir®** a qualquer paciente, particularmente àqueles que apresentam fatores conhecidos de risco de doenças hepáticas. O tratamento com **Biovir®** deve ser suspenso se o paciente apresentar sintomas clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou de hepatotoxicidade (que incluem hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações significativas das transaminases).

#### **Redistribuição de gordura**

Observaram-se, separadamente ou em conjunto, casos de redistribuição e de acúmulo de gordura corporal – que abrangem obesidade central, alargamento dorsocervico (pescoço de Giba), emagrecimento periférico, emagrecimento da face, aumento das mamas e níveis elevados de lipídeos séricos e de glicose sanguínea – em alguns pacientes sob terapia combinada com antirretrovirais (ver o item Reações Adversas).

Embora os fármacos pertencentes à classe dos inibidores da protease e à dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) tenham sido associados a um ou mais desses eventos adversos específicos ligados a uma síndrome comumente chamada de lipodistrófica, dados indicam a existência de diferenças de risco relativas a cada fármaco, individualmente, das duas classes terapêuticas.

Além disso, a síndrome lipodistrófica tem etiologia multifatorial: o estágio da infecção por HIV, a idade avançada e a duração do tratamento antirretroviral, por exemplo, desempenham funções importantes, possivelmente sinérgicas. As consequências no longo prazo ainda são desconhecidas.

Os exames clínicos devem incluir avaliações de sinais físicos de redistribuição de gordura. É preciso considerar a quantificação de lipídeos séricos e de glicose sanguínea, tratando-se os distúrbios lipídicos de forma clínica apropriada.

### **Síndrome de reconstituição imune**

Podem surgir, nos pacientes infectados por HIV com deficiência imune grave na ocasião do início do tratamento antirretroviral (TAR), reações inflamatórias a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais, causando problemas médicos sérios ou o agravamento dos sintomas. Essas reações foram tipicamente observadas nas primeiras semanas (ou meses) após o início do TAR. Exemplos relevantes disso são retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios precisam ser avaliados imediatamente, iniciando-se tratamento 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 variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

### **Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B**

Estudos clínicos e o uso comercial da lamivudina mostram que alguns pacientes com hepatite crônica pelo vírus B (VHB) podem desenvolver evidência clínica ou laboratorial de hepatite recorrente quando da interrupção do uso desse fármaco. Isso pode trazer consequências ainda mais graves para aqueles que apresentam doença hepática descompensada. Se houver interrupção do uso de **Biovir®** nos casos de pacientes coinfectados pelo VHB, deve-se levar em consideração a monitoração periódica dos testes de função hepática e dos marcadores da replicação do VHB.

### **Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite C**

Relatou-se a exacerbação da anemia pelo uso da ribavirina quando a zidovudina faz parte do regime de tratamento do HIV, embora o mecanismo exato ainda não tenha sido esclarecido. Dessa forma, não se aconselha a coadministração de ribavirina e zidovudina, devendo-se considerar a substituição da zidovudina em um regime de combinação com TAR caso este já esteja estabelecido. Isso é particularmente importante no caso de pacientes com histórico de anemia induzida pela zidovudina.

### **Atenção: o uso incorreto causa resistência do HIV e falha no tratamento.**

#### **Carcinogênese e mutagênese**

Em estudos de longo prazo sobre carcinogenicidade oral em ratos e camundongos, a lamivudina não mostrou nenhum potencial carcinogênico.

Em estudos de longo prazo sobre carcinogenicidade oral em ratos e camundongos que receberam zidovudina, observou-se o surgimento tardio de tumores epiteliais vaginais. Não se detectou nenhum outro tumor relacionado ao uso da zidovudina em nenhum dos sexos e em nenhuma das espécies. Um estudo subsequente sobre carcinogenicidade intravaginal confirmou a hipótese de que os tumores vaginais resultaram da exposição local prolongada do epitélio vaginal das fêmeas roedoras a elevadas concentrações de zidovudina não metabolizada na urina. O valor preditivo para os seres humanos dos estudos sobre carcinogenicidade feitos com roedores é incerto. Assim, o significado clínico desses achados é pouco claro.

Além disso, realizaram-se dois estudos sobre carcinogenicidade transplacentária em camundongos. Em um deles, feito pelo National Cancer Institute dos Estados Unidos, a zidovudina foi administrada, nas doses máximas toleradas, a fêmeas de camundongo prenhes entre os dias 12 e 18 da gestação. Um ano após o parto, houve aumento da incidência de tumores de pulmão, fígado e trato reprodutivo da prole exposta ao maior nível de dose (420 mg/kg/peso corporal no final da gestação).

No segundo estudo, os camundongos receberam zidovudina em doses de até 40 mg/kg por 24 meses, e a exposição teve início antes do nascimento, no décimo dia de gestação. Os achados relacionados ao tratamento se limitaram a tumores epiteliais vaginais de surgimento tardio, que mostraram incidência e momento de início similares aos do estudo padrão sobre carcinogenicidade oral. Assim, o segundo estudo não forneceu evidências de que a zidovudina agiria como carcinógeno transplacentário.

Concluiu-se que os dados sobre carcinogenicidade transplacentária do primeiro estudo indicam risco hipotético, enquanto a redução do risco de transfecção materna do HIV para o feto não infectado devido ao uso da zidovudina na gravidez é bem comprovada.

A lamivudina e a zidovudina não são mutagênicas em testes bacterianos, mas, como muitos análogos de nucleosídeos, mostram atividade *in vitro* em testes com mamíferos, como no de linfoma em camundongos. A lamivudina não demonstrou nenhuma atividade genotóxica em estudos *in vivo* com doses que produziram concentrações plasmáticas até 40 ou 50 vezes superiores às concentrações plasmáticas clínicas. Como a atividade mutagênica da lamivudina *in vitro* não pôde ser confirmada em testes *in vivo*, concluiu-se que seu uso não representa risco de genotoxicidade para pacientes submetidos a tratamento.

A zidovudina mostrou efeitos clastogênicos, com doses repetidas, em um teste oral feito com micronúcleos de camundongos. Observou-se que os linfócitos do sangue periférico de pacientes com AIDS que receberam tratamento com zidovudina continham maior número de quebras cromossômicas. Um estudo piloto demonstrou que a zidovudina se incorpora ao DNA nuclear dos leucócitos de adultos, inclusive de mulheres grávidas que receberam esse fármaco no tratamento da infecção pelo HIV-1 ou na prevenção da transmissão viral de mãe para filho. A zidovudina também se incorporou ao DNA dos leucócitos do sangue do cordão umbilical de bebês cujas mães foram tratadas com esse fármaco. As implicações clínicas desses achados são desconhecidas.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas**

Até o momento não há estudos sobre o efeito da lamivudina ou da zidovudina na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas. Além disso, não é possível prever efeitos negativos sobre essas atividades com base na farmacologia das substâncias ativas. No entanto, o estado clínico do paciente e o perfil dos efeitos adversos da lamivudina e da zidovudina devem ser considerados na análise da capacidade do paciente de dirigir veículos e de operar máquinas.

#### **Gravidez e lactação**

A segurança do uso da lamivudina na gestação de seres humanos ainda não foi estabelecida. Já a administração da zidovudina a mulheres grávidas, além do tratamento subsequente do recém-nascido, tem demonstrado redução da taxa de transmissão do HIV da mãe para o feto. Entretanto, não existe nenhum dado semelhante sobre a lamivudina. Tanto esta quanto a zidovudina têm a capacidade de atravessar a barreira placentária. Embora estudos sobre reprodução animal não sejam preditivos da resposta humana, a administração de **Biovir®** não é recomendável nos primeiros três meses de gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere o possível risco para o feto.

Com base nos achados de carcinogenicidade e mutagenicidade da zidovudina em estudos com animais, não se pode excluir o risco de carcinogenicidade para os seres humanos. A importância desses achados para bebês infectados e não infectados expostos a zidovudina é desconhecida. Contudo, as mulheres grávidas que fazem uso de **Biovir®** devem ser informadas a respeito deles.

Observaram-se, em bebês e crianças expostos a ITRN durante a gestação ou no parto, pequenos aumentos temporários dos níveis sanguíneos de lactato sérico, que podem ser causados por disfunção mitocondrial. A relevância clínica desses aumentos é desconhecida. Além disso, houve relatos muito raros de retardo do desenvolvimento, crises convulsivas e outros distúrbios neurológicos. Entretanto, não se pode estabelecer relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRN na gravidez ou no parto. Esses achados não afetam as atuais recomendações de uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas como prevenção da transmissão vertical do HIV.

Alguns especialistas recomendam que as mulheres infectadas pelo 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 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, esta foi eliminada no leite materno humano (0,5 a 8,2 microgramas/mL) em concentrações semelhantes às encontradas no soro. Enquanto, após administração de dose única de 200 mg de zidovudina em mulheres infectadas por HIV, a concentração média de zidovudina foi semelhante às encontradas no leite materno e soro. Em outros estudos, após a administração oral repetida de 150 mg de lamivudina (em combinação a 300 mg de zidovudina ou em uma associação em dose fixa) e 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia (como agente único ou em uma associação em dose fixa), a proporção soro: leite materno variou entre 0,4 e 3,2 para zidovudina, e 0,6 e 3,3 para lamivudina. 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). Em outro estudo, a concentração média de zidovudina no soro infantil foi de 24 ng/mL. Não foram avaliados os níveis intracelulares de trifosfato de lamivudina e trifosfato de zidovudina (metabólitos ativos da lamivudina e zidovudina, respectivamente) em crianças pós-amamentação. Portanto, a relevância clínica da concentração sérica dos compostos mensurados nas mães é desconhecida.

#### **Fertilidade**

Não existem dados que indiquem que a lamivudina e a zidovudina afetam a fertilidade das mulheres. Nos homens, a zidovudina não demonstrou afetar a contagem, a morfologia nem a motilidade dos espermatozoides.

#### **Categoria C de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.**

#### **Pacientes idosos**

Não há nenhum dado específico disponível sobre esses pacientes. Entretanto, recomendam-se cuidados especiais para essa faixa etária em virtude das alterações relacionadas à idade, como diminuição da função renal e mudanças dos parâmetros hematológicos.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Considerando-se que **Biovir®** contém lamivudina e zidovudina, qualquer interação identificada desses agentes, individualmente, pode ocorrer com seu uso.

As interações listadas abaixo não devem ser consideradas excessivas, e sim representativas das classes de drogas com relação às quais são necessários alguns cuidados.

#### **Interações relevantes com a lamivudina:**

A probabilidade de interações metabólicas com a lamivudina é baixa não apenas por seu limitado metabolismo e sua ligação à proteína plasmática como também por ser eliminada principalmente pelos rins de forma inalterada.

A lamivudina é predominantemente eliminada por secreção catiônica orgânica ativa. Deve-se considerar a possibilidade de interações com outros medicamentos administrados em concomitância, particularmente quando o principal meio de eliminação for a secreção renal ativa via sistema de transporte catiônico orgânico, como ocorre com a trimetoprima. Outras substâncias ativas (como a ranitidina e a cimetidina) são eliminadas apenas parcialmente por esse mecanismo e não parecem interagir com a lamivudina.

É improvável que as substâncias ativas excretadas predominantemente pela via aniônica orgânica ativa ou por filtração glomerular produzam interações clínicas significativas com a lamivudina.

**trimetoprima:** a administração de trimetoprima/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) causa aumento de 40% da exposição à lamivudina por causa do componente trimetoprima. Entretanto, a menos que o paciente tenha comprometimento renal, não é necessário nenhum ajuste de dose da lamivudina (ver o item Posologia e Modo de Usar). Esse fármaco não tem efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima nem do sulfametoxazol. Não se estudou o efeito da coadministração da lamivudina com doses maiores de trimetoprima/sulfametoxazol, usados no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) e da toxoplasmose.

**zalcitabina:** a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da zalcitabina quando os dois medicamentos são usados concomitantemente. Portanto, não é recomendável usar **Biovir®** em combinação com zalcitabina.

**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 **Biovir®** em combinação com entricitabina ou combinações contendo doses fixas de entricitabina.

#### **Interações relevantes com a zidovudina:**

A zidovudina é principalmente eliminada por conjugação hepática com um metabólito glicuronidato inativo. As substâncias ativas eliminadas principalmente por esse metabolismo, em especial por glicuronidação, costumam ter potencial para inibir o metabolismo da zidovudina.

**atovaquona:** a zidovudina não parece afetar a farmacocinética da atovaquona. Entretanto, dados sobre farmacocinética mostraram que a atovaquona parece reduzir a taxa de metabolismo da zidovudina ao seu metabólito glicuronídeo (em jejum a AUC da zidovudina aumentou 33% e a  $C_{\text{máx}}$  do glicuronídeo reduziu-se 19%). Observou-se, com doses diárias de 500 ou 600 mg de zidovudina, que seria improvável um curso de tratamento de três semanas concomitante com o uso da atovaquona para que a PCP aguda resultasse no aumento da incidência de reações adversas atribuídas às concentrações plasmáticas maiores da zidovudina. Deve-se ter a cautela de monitorar pacientes sob tratamento prolongado com atovaquona.

**claritromicina:** os comprimidos de claritromicina reduzem a absorção da zidovudina. Isso pode ser evitado administrando-se os medicamentos com pelo menos 2 horas de intervalo.

**lamivudina:** a coadministração da zidovudina e da lamivudina resulta no aumento de 13% da exposição à zidovudina e de 28% dos níveis plasmáticos máximos. No entanto, a exposição global (AUC) não se altera significativamente. Esse aumento não é considerado significativo para a segurança do paciente; portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose. A zidovudina não tem efeito sobre a farmacocinética da lamivudina.

**fenitoína:** os níveis plasmáticos da fenitoína se revelaram baixos em alguns pacientes sob tratamento com a zidovudina. No caso de um paciente, porém, esse nível foi elevado. Tais observações sugerem que as concentrações da fenitoína devem ser cuidadosamente monitoradas nos indivíduos que recebem **Biovir®** e fenitoína.



**probenecida:** dados limitados sugerem que a probenecida aumenta a meia-vida e a AUC de concentração plasmática da zidovudina pela diminuição da glicuronidação. A excreção renal do glicuronídeo (e possivelmente da própria zidovudina) se reduz na presença da probenecida.

**rifampicina:** dados limitados sugerem que a coadministração da zidovudina e da rifampicina diminui a AUC da zidovudina em  $48\% \pm 34\%$ . Contudo, o significado clínico desse achado é desconhecido.

**estavudina:** a zidovudina pode inibir a fosforilação intracelular da estavudina quando as duas drogas são usadas concomitantemente. A estavudina, portanto, não deve ser utilizada em combinação com **Biovir®**.

**Diversas:** outras drogas, que abrangem (mas não se limitam) aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, cetoprofeno, naproxeno, oxazepam, lorazepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, podem alterar o metabolismo da zidovudina porque inibem de forma competitiva a glicuronidação ou inibem diretamente o metabolismo microssômico hepático. Deve-se tomar cuidados especiais em relação à possibilidade de haver interações medicamentosas com **Biovir®** antes de utilizar tais drogas, particularmente em tratamentos crônicos.

O tratamento concomitante, em especial o agudo, com drogas potencialmente nefrotóxicas ou mielossupressoras (como pentamidina sistêmica, dapsona, pirimetamina, trimetoprima/sulfametoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferona, vincristina, vimblastina e doxorrubicina) também pode aumentar o risco de reações adversas à zidovudina. Caso seja necessário o tratamento concomitante de **Biovir®** com qualquer dessas drogas, deve-se tomar cuidados extras na monitoração da função renal e dos parâmetros hematológicos. Se for preciso, deve-se reduzir a dose de um ou mais medicamentos.

Como alguns dos pacientes tratados com **Biovir®** talvez continuem a apresentar infecções oportunistas, deve-se considerar o uso concomitante de terapia antimicrobiana profilática. Essa profilaxia pode incluir trimetoprima/sulfametoxazol, pentamidina aerolisada, pirimetamina e aciclovir. Alguns dados limitados obtidos de estudos clínicos não indicam aumento significativo do risco de reações adversas à zidovudina devido ao uso desses medicamentos.

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

### **Cuidados de armazenamento**

Mantenha este medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30°C). O produto tem prazo de validade de 48 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

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

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

### **Aspecto físico/características organolépticas**

Comprimidos em formato de cápsula, brancos ou quase brancos, sulcados, revestidos por filme e com a gravação GXFC3 em uma das faces.

**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 usar**

**Biovir®** pode ser administrado com ou sem alimentos.

Para garantir a administração da dose completa, deve-se deglutir o comprimido preferencialmente sem amassá-lo. Se tiver dificuldade de engolir os comprimidos, o paciente pode macerá-los e misturá-los com líquidos ou uma pequena porção de comida semissólida (pastosa), ingerindo-os imediatamente (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

### **Posologia**

O tratamento com **Biovir®** deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência na terapia da infecção por HIV.

### **Adultos e adolescentes com pelo menos 30 kg**

A dose recomendada de **Biovir®** é de um comprimido duas vezes ao dia.

### **Crianças com 21 a 30 kg**

A dose recomendada de **Biovir®** é a metade de um comprimido ranhurado pela manhã e um comprimido inteiro no final da tarde.

### **Crianças com 14 a 21 kg**

A dose recomendada de **Biovir®** é a metade de um comprimido ranhurado duas vezes ao dia.

### **Crianças com menos de 14 kg**

Para crianças com peso inferior a 14 kg, a lamivudina e a zidovudina devem ser administradas como formulações separadas de acordo com as indicações do médico.

Se houver indicação clínica de redução da dose de **Biovir®** ou se um dos componentes do produto (lamivudina ou zidovudina) necessitar de redução ou interrupção, recomendam-se preparações isoladas de lamivudina e de zidovudina em cápsulas e/ou solução oral.

### **Disfunção renal**

São necessários ajustes de dose da lamivudina para pacientes com *clearance* de creatinina  $<50$  mL/min (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas). Portanto, recomenda-se a administração de preparações isoladas de lamivudina e zidovudina para esses pacientes.

### **Disfunção hepática**

Podem ser necessários ajustes de dose da zidovudina para pacientes com comprometimento hepático (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas). Portanto, recomenda-se a administração de preparações isoladas de lamivudina e zidovudina para pacientes com disfunção hepática grave.

#### **Ajustes de dose para pacientes com reações adversas hematológicas**

Podem ser necessários ajustes de dose da zidovudina se o nível de hemoglobina cair a menos de 9 g/dL (5,59 mmol/L) ou se a contagem de neutrófilos ficar abaixo de  $1,0 \times 10^9/L$  (ver os itens Contraindicações e Advertências e Precauções). Considerando-se que não é possível ajustar as doses de **Biovir®**, deve-se administrar preparações isoladas de zidovudina e lamivudina.

#### **Pacientes idosos**

Não há nenhum dado específico disponível. Entretanto, recomendam-se cuidados especiais para essa faixa etária em razão das alterações relacionadas à idade, como diminuição da função renal e mudanças dos parâmetros hematológicos.

#### **Profilaxia pós-exposição**

Diretrizes reconhecidas internacionalmente recomendam que, após exposição accidental a sangue infectado por HIV (perfuração por agulha, por exemplo), deve-se administrar imediatamente (em 1 ou 2 horas) uma combinação de zidovudina e lamivudina. Em casos de maior risco de infecção, deve-se acrescentar a esse tratamento um inibidor da protease. Recomenda-se que a profilaxia antirretroviral continue por quatro semanas. Não se realizou nenhum estudo clínico sobre profilaxia pós-exposição não accidental, e são limitados os dados que possam corroborar essa conduta. Apesar da pronta instituição de tratamento com agentes antirretrovirais, pode ocorrer soroconversão.

**Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.**

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Houve relatos de eventos adversos durante tratamento de doença causada por HIV com lamivudina e zidovudina (separadamente ou em combinação). Não está claro se muitos desses eventos se relacionam à lamivudina, à zidovudina ou à grande quantidade de fármacos utilizados no controle da infecção por HIV ou ainda se são decorrentes do processo patológico subjacente. Como **Biovir®** contém zidovudina e lamivudina, pode-se esperar as reações adversas listadas abaixo, de diferentes tipos e níveis de gravidade, associadas a cada composto. Não existe evidência de toxicidade adicional após a administração concomitante dos dois fármacos.

As reações adversas estão classificadas de acordo com a frequência, segundo a qual uma reação pode ser: muito comum ( $>1/10$ ), comum ( $>1/100$  e  $<1/10$ ), incomum ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ), rara ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ) e muito rara ( $<1/10.000$ ).

#### **lamivudina**

##### **Reações comuns ( $>1/100$ e $<1/10$ )**

- hiperlactatemia/cefaleia
- náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia
- rash, alopecia
- artralgia, distúrbios musculares
- fadiga, mal-estar generalizado, febre

##### **Reações incomuns ( $>1/1.000$ e $<1/100$ )**

- neutropenia
- anemia
- trombocitopenia
- aumentos transitórios das enzimas hepáticas (AST, ALT)

##### **Reações raras ( $>1/10.000$ e $<1/1.000$ )**

- acidose láctica (ver o item Advertências e Precauções). Colocar o mesmo texto das outras ou deixar todas assim
- redistribuição da gordura corporal (ver o item Advertências e Precauções); a incidência desse evento depende de múltiplos fatores, entre eles a combinação particular das drogas antirretrovirais
- pancreatite (embora a relação causal com o tratamento seja incerta) e aumento da amilase sérica
- rabdomiólise

##### **Reações muito raras ( $<1/10.000$ )**

- aplasia das células vermelhas
- parestesia
- neuropatia periférica (houve relatos, mas a relação causal com o tratamento é incerta)

#### **zidovudina**

##### **Reações muito comuns ( $>1/10$ ): cefaleia, náusea**

##### **Reações comuns ( $>1/100$ e $<1/10$ )**

- anemia (que pode requerer transfusão), neutropenia e leucopenia, que podem ocorrer mais frequentemente quando se usam altas dosagens (1.200-1.500 mg/dia) administradas a pacientes com infecção avançada por HIV (especialmente se há baixa reserva de medula óssea antes do tratamento) e, particularmente, a pacientes com contagem de células CD4 abaixo de 100 células/mm<sup>3</sup>; talvez seja necessária a redução da dose ou a interrupção do tratamento (ver o item Advertências e Precauções). A incidência de neutropenia também aumentou entre os pacientes cujas contagens de neutrófilos (além dos níveis de hemoglobina e de vitamina B12 sérica) se mostraram reduzidas no início do tratamento com a zidovudina
- hiperlactatemia
- vertigem
- vômito, dor abdominal e diarreia
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas e de bilirrubina
- mialgia
- indisposição



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

- trombocitopenia e pancitopenia com hipoplasia medular
- dispneia
- flatulência
- rash cutâneo e prurido
- miopatia
- febre, dor generalizada e astenia

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

- aplasia isolada de células vermelhas
- acidose láctica (ver o item Advertências e Precauções), anorexia
- redistribuição/acúmulo de gordura corporal (ver o item Advertências e Precauções); a incidência desse evento depende de múltiplos fatores, entre eles a combinação particular das drogas antirretrovirais
- ansiedade e depressão
- insônia, parestesia, sonolência, perda da acuidade mental, convulsões
- cardiomiopatia
- tosse
- pigmentação da mucosa oral, alteração do paladar e dispepsia; pancreatite
- distúrbios hepáticos (como hepatomegalia grave com esteatose)
- pigmentação da pele e das unhas, urticária e sudorese
- frequência urinária
- ginecomastia
- calafrios, dor torácica e síndrome similar à gripe

**Reação muito rara (<1/10.000): anemia aplástica**

**Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

A experiência com superdosagem de **Biovir®** é limitada. Não se identificou nenhum sintoma nem sinal específico, após a superdosagem aguda de zidovudina ou lamivudina, além dos já listados como efeitos adversos. Não ocorreu nenhuma fatalidade e todos os pacientes se recuperaram.

Caso ocorra superdosagem, o paciente deve ser monitorado para verificação de evidência de toxicidade (ver o item Reações Adversas). Quando necessário, deve-se aplicar tratamento padrão de suporte. Como a lamivudina é dialisável, pode-se utilizar hemodiálise contínua no tratamento de superdosagem, embora essa forma de terapia não tenha sido estudada. A hemodiálise e a diálise peritoneal parecem ter efeito limitado na eliminação da zidovudina, porém aumentam a eliminação do metabólito glicuronídeo.

Para maiores detalhes, os médicos devem consultar as informações individuais sobre prescrição da lamivudina e da zidovudina.

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

**III) DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107.0214

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited  
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Embalado por: Glaxo Operations UK Limited  
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Ou  
GlaxoSmithKline Pharmaceutical S.A.  
189 Grunwaldzka Street, 60-322, Poznan, Polônia

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**  
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ  
CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.**

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

Biovir\_com\_rev\_GDS18\_IPI06\_L0301



**SAC**  
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK  
0800 701 22 33

### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
16/08/2013	0682268131	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável Advertências e Precauções Interações Medicamentosas O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT 6 BL AL PLAS OPC INC X 10  150 MG + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
11/10/2013	0858865131	10451-MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	- Advertências e Precauções - Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Dizeres Legais - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT 6 BL AL PLAS OPC INC X 10  150 MG + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
29/11/2013	1010248135	10451-MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	- Apresentação: adequação de texto à RDC 47/09 - Interações Medicamentosas	VP e VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT 6 BL AL PLAS OPC INC X 10  150 MG + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
22/01/2014	0051047145	10451-MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	- Dizeres Legais	VP e VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT 6 BL AL PLAS OPC INC X 10  150 MG + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60

27/05/2014	Não se aplica	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	- Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP e VPS	150 MG + 300 MG COM REV CT 6 BL AL PLAS OPC INC X 10  150 MG + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60  150 MG + 300 MG COM REV CT FR PLAS HDPE OPC X 60
------------	---------------	---	-------	-------	-------	-------	---	-------------	---