

Epivir
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Solução Oral
10mg/mL

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Epivir®

lamivudina

APRESENTAÇÃO

Epivir® solução oral é apresentado em frascos de 240 mL, acompanhados de seringa dosadora.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de Epivir® solução oral contém:

lamivudina 10 mg
veículo* q.s.p. 1 mL

*sacarose, metilparabeno, propilparabeno, aroma artificial de morango, aroma artificial de banana, ácido cítrico anidro, propilenoglicol, citrato de sódio, NaOH/HCl e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epivir® 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

Epivir® 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 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 135/198, 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 Epivir® 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

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 azidovudina. 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. O mutante M184V apresenta suscetibilidade altamente reduzida à lamivudina e capacidade de replicação viral diminuída *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que os isolados vírais 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 stavudina 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 na 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 **Epivir®**. Além disso, há evidências de estudos clínicos de que **Epivir®** 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 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).

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 **Epivir®** 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 apoiam 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 gastrintestinal, e a biodisponibilidade da droga por via oral em adultos situa-se normalmente entre 80% e 85%. Após administração oral, o tempo médio ($T_{máx}$) para atingir a concentração sérica máxima ($C_{máx}$) é de cerca de uma hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em duas doses, com intervalo de 12 horas), a $C_{máx}$ é da ordem de 1-1,9 μ g/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 $T_{máx}$ e redução da $C_{máx}$ (redução de até 47%).

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, **Epivir®** 300 mg administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a **Epivir®** 150 mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC₂₄ e à $C_{máx}$ 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 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 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 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 **Epivir®** é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à lamivudina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Epivir® 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 **Epivir®**, tem a propriedade de prevenir o risco de transmissão do HIV através de contato sexual ou de contaminação por sangue. Portanto, é necessário adotar as precauções apropriadas.

Os pacientes tratados com **Epivir®**, 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 à grave, a concentração plasmática da lamivudina (AUC) 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 **Epivir®**. 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 **Epivir®** 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 **Epivir®** a qualquer paciente, especialmente àqueles que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com **Epivir®** deve ser suspenso particularmente aos pacientes 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).

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 conhecida como lipodistrofia, dados indicam que existem diferenças nos riscos entre os exemplares das respectivas classes terapêuticas. Além disso, a síndrome lipodistrófica tem 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 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 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 jiroveci* (*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 coinfetados com o vírus da hepatite B

Estudos clínicos e o uso comercial de **Epivir®** têm demonstrado que alguns pacientes vivendo com hepatite B crônica podem apresentar evidências clínicas ou laboratoriais de recorrência da 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 **Epivir®** for descontinuado em pacientes coinfetados por HIV e VHB, deve ser levada em consideração a monitoração periódica da função hepática e da replicação viral do VHB.

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. Além disso, 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 **Epivir®** quando se pretende estabelecer a capacidade de o indivíduo tratado com **Epivir®** dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Epivir® 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 (ver Resultados de Eficácia). No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e a segurança do uso do **Epivir®** durante a gravidez não foi estabelecida. Estudos em humanos demonstraram que a lamivudina atravessa a placenta. O uso 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.

Tem havido relatos de 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 de elevações transitórias no lactato sérico é desconhecida. Tem havido também relatos raros de atraso no desenvolvimento, ataques epilépticos 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 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, 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 (em combinação a 300 mg de zidovudina ou em uma associação em dose fixa), a proporção leite materno:soro materno 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, 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.**

Pacientes diabéticos devem levar em consideração que **Epivir®** solução oral contém sacarose.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

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 **Epivir®** 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_{max}).

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 aniónica orgânica ativa como pela filtração glomerular.

zidovudina: um aumento discreto na $C_{máx}$ 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 jiroveci* (*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 **Epivir®** em combinação com a zalcitabina.

entricitabina: **Epivir®** pode inibir a fosforilação intracelular da entricitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Além disso, o mecanismo de resistência viral tanto para **Epivir®** 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 **Epivir®** em combinação com entricitabina ou associações em dose fixa contendo entricitabina como associação em dose fixa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação

Epivir® solução oral deve ser armazenado em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C. Recomenda-se descartar a solução um mês após a abertura do frasco. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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.

Após aberto, válido por um mês

Aspectos físicos/características organolépticas

Solução clara, de incolor a amarelo-pálido, com odor de fruta.

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 **Epivir®** deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças vivendo com HIV.

Epivir® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Epivir® solução oral é adequado para o uso em crianças e para pacientes incapazes de utilizar a formulação em comprimidos.

Posologia

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade

A dose recomendada de **Epivir®** é de 300 mg (30 mL) ao dia, administrando-se 150 mg (15 mL), duas vezes ao dia ou 300 mg (30 mL) uma vez ao dia.

Crianças de 3 meses a 12 anos de idade

A dose recomendada de **Epivir®** é de 4 mg/kg, duas vezes ao dia, até no máximo 300 mg ao dia (30 mL).

Crianças com menos de 3 meses de idade

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

Idosos

Nenhum dado específico está disponível. Entretanto, é aconselhável cuidado especial devido a várias alterações associadas a essa faixa etária, como diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

Pacientes com insuficiência renal

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

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

Posologia recomendada para adultos e adolescentes acima de 12 anos com comprometimento renal

Clearance de creatinina (mL/min)	Primeira dose	Dose de manutenção	Intervalo
30 até < 50	150 mg (15 mL)	150 mg (15 mL)	uma vez ao dia
15 até < 30	150 mg (15 mL)	100 mg (10 mL)	uma vez ao dia
5 até < 15	150 mg (15 mL)	50 mg (5 mL)	uma vez ao dia
< 5	50 mg (5 mL)	25 mg (2,5 mL)	uma vez ao dia

Posologia recomendada para crianças de 3 meses a 12 anos com comprometimento renal

Clearance de creatinina (mL/min)	Primeira dose	Dose de manutenção	Intervalo
30 até < 50	4 mg/kg	4 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

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes portadores de disfunção hepática moderada ou grave, exceto se acompanhada de comprometimento renal (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

O uso incorreto causa resistência do vírus e falha no tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos relacionados foram relatados durante o tratamento da infecção pelo HIV com o uso de **Epivir®** 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 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; 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.

Redistribuição/acúmulo de gordura corporal (ver Advertências e Precauções). A incidência desse evento depende de múltiplos fatores, entre eles a combinação particular 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, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Existem dados limitados sobre as consequências da ingestão de 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.

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0236

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Inc. - 7333 Mississauga Road North
Mississauga, Ontário, L5N 6L4 – Canadá

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - 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

Epivir_sol_oral_GDS20_IPI08_L0495



Epivir

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

150mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - Identificação do medicamento

Epivir®

lamivudina

APRESENTAÇÃO

Epivir® comprimidos revestidos, que contém 150 mg de lamivudina, é apresentado em frascos com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (crianças acima de 14 kg)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Epivir®** contém:

lamivudina 150 mg

excipientes* q.s.p. 1 comprimido

* celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hidroxipropilmetylcelulose, dióxido de titânia, polietilenoglicol e polissorbato 80.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epivir® 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

Epivir® 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 zidovudina¹.

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

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 ao Retrovir® (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. Foi demonstrado que a lamivudina atua de modo aditivo ou sinérgico com outros agentes anti-HIV, sobretudo a zidovudina, inibindo a replicação do HIV em cultura celular.

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 stavudina 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 **Epivir®**. Além disso, estudos clínicos revelaram evidências de que **Epivir®** mais Retrovir® 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.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina é bem absorvida no nível gastrintestinal, e a biodisponibilidade da droga por via oral em adultos situa-se normalmente entre 80% e 85%. Após administração oral, o tempo médio ($T_{máx}$) para atingir a concentração sérica máxima ($C_{máx}$) é de cerca de uma hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em duas doses, com intervalo de 12 horas), a $C_{máx}$ é da ordem de 1-1,9 mcg/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 $T_{máx}$ e redução da $C_{máx}$ (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 **Epivir®**. Portanto, não é esperada nenhuma alteração no efeito clínico. Essa conclusão é baseada nas características físico-químicas e farmacocinéticas do ingrediente ativo e no comportamento da dissolução *in vitro* dos comprimidos de **Epivir®** 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 sadios, **Epivir®** 300 mg administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a **Epivir®** 150 mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC_{24} e à $C_{máx}$ 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).

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 pode ser reduzida 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.

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 **Epivir®** seja administrada 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 apoiam essa indicação são limitados. A soroconversão pode ocorrer, apesar do tratamento imediato com agentes antirretrovirais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Epivir®** é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à lamivudina ou a qualquer componente da fórmula.

Epivir® 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

Epivir® 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 **Epivir®**, 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 **Epivir®**, 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).

Pancreatite

Foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com **Epivir®**. 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 **Epivir®** 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 são: fraqueza generalizada, anorexia e perda súbita de peso, sintomas gastrintestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter cuidado ao administrar **Epivir®** a qualquer paciente, especialmente àqueles que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com **Epivir®** deve ser suspenso em qualquer paciente com sintomas clínicos ou achados laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxicidade (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 (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 conhecida 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, pela idade avançada e pela 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 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*. 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 variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

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.

Pacientes coinfetados com o vírus da hepatite B:

Estudos clínicos e o uso comercial de **Epivir®** 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 **Epivir®** for descontinuado em pacientes coinfetados pelos HIV e VHB, deve ser levada em consideração a monitoração periódica da função hepática e da replicação viral do VHB.

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 **Epivir®** quando se pretende estabelecer a capacidade de o indivíduo tratado com **Epivir®** dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Epivir® 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 do **Epivir®** durante a gravidez não foi estabelecida.

Estudos em humanos demonstraram que a lamivudina atravessa a placenta. Embora os estudos de reprodução em animais nem sempre fornecam uma previsão da resposta que irá ocorrer em humanos, achados em coelhos 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 epilépticos 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.

A administração de lamivudina durante a gravidez só deve ser considerada se os benefícios esperados forem maiores do que qualquer risco possível.

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 soro: leite materno 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.

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 *clearance* renal quase completo 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 aniónica orgânica ativa quanto pela filtração glomerular.

zidovudina: um aumento discreto na C_{máx} 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 efeito sobre a farmacocinética da lamivudina (ver Características farmacológicas).

trimetoprima/sulfametoxazol: a administração de trimetoprima/sulfametoxazol, nas doses de 160 mg/800 mg, 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). 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* (*P. carinii*) e toxoplasmose não foram estudados.

zalcitabina: a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da zalcitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Assim, não é recomendado o uso de **Epivir®** em combinação com a zalcitabina.

entricitabina: **Epivir®** pode inibir a fosforilação intracelular da entricitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Além disso, o mecanismo de resistência viral tanto para **Epivir®** 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 **Epivir®** em combinação com entricitabina ou combinações contendo doses fixas de entricitabina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservação

Os comprimidos de **Epivir®** devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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 branco, em forma de losango, gravado na face superior.

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 **Epivir®** deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças infectados pelo HIV.

Epivir® 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 Farmacocinética).

Posologia

Adultos e adolescentes com peso de pelo menos 30 kg

A dose recomendada de **Epivir®** 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 **Epivir®** é a metade de um comprimido ranhurado pela manhã e um comprimido inteiro à noite.

Crianças com peso de 14 a 21 kg:

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

Crianças com menos de 14 kg:

Epivir® comprimidos não é indicado para uso em crianças com menos de 14 kg. Nesses casos, é indicado o uso de **Epivir®** solução oral, e a dose recomendada é de 4mg/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).

Epivir® 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).

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 #	150 mg #	uma vez ao dia
15 até < 30 *	150 mg #	100 mg (10 mL de solução oral)	uma vez ao dia
5 até < 15 *	150 mg #	50 mg (5 mL de solução oral)	uma vez ao dia
< 5 *	50 mg (5 mL de solução oral)	25 mg (2,5 mL 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 **Epivir®** 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 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 **Epivir®** solução oral.

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).

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

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)

Os efeitos adversos relacionados foram relatados durante o tratamento da infecção pelo HIV com o uso de **Epivir®** 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.

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; 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.

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, 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.

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.

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0236

Farm. Resp.: Ednilson 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, England
Ou
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
189 Grunwaldza Street, 60-322, Poznan
Polônia Ou
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS E FALHA NO TRATAMENTO.

Epivir_com_rev_GDS19_IPI07_L0208

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/03/2014



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
06/06/2013	0449157/13-2	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2013	0449157132	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	10 mg/ml sol or ct fr plas opc x 240 mL 150 mg com rev ct fr plas opc x 60
27/08/2013	0715789/13-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2013	0715789134	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2013	O que devo saber antes de usar este medicamento? Gravidez e Lactação e Interações Medicamentosas Advertências e Precauções: Gravidez e Lactação e Interações Medicamentosas	VP e VPS	10 mg/ml sol or ct fr plas opc x 240 mL 150 mg com rev ct fr plas opc x 60
10/10/2013	0853388/13-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2013	0853388131	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2013	Apresentação: Inclusão da informação comprimidos revestidos, conforme RDC 47/09 Advertências e Precauções/ Gravidez e Lactação: inclusão de informações de segurança Dizeres Legais: correção de itens da RDC 47/09	VP e VPS	150 mg com rev ct fr plas opc x 60
29/11/2013	1010918/13-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	1010918138	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	Apresentação: adequação de texto à RDC 47/09 (inclusão da concentração do produto na descrição) Interações medicamentosas: inclusão de informações de segurança	VP e VPS	150 mg com rev ct fr plas opc x 60
06/03/2014	0161981/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0161981141	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	Advertências e Precauções: Gravidez e Lactação O que devo saber antes de usar este medicamento? Gravidez e Lactação Dizeres legais	VP e VPS	150 mg com rev ct fr plas opc x 60
11/03/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2015	<u>VPS</u> Identificação do Medicamento Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas Superdose	VP e VPS	10 mg/ml sol or ct fr plas opc x 240 mL

							<p><u>VP</u> Identificação do Medicamento Como este medicamento funciona? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento?</p>		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--