

Lami
lamivudina

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução
10 mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lami

lamivudina

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 frasco plástico opaco contendo 240 mL de solução oral de lamivudina 10 mg/mL + seringa dosadora com adaptador.

Embalagens contendo 1 frasco plástico opaco contendo 240 mL de solução oral de lamivudina 10 mg/mL + copo medida.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada mL de **Lami** solução contém:

lamivudina 10 mg

veículo q.s.p 1 mL

Excipientes: sacarose, propilenoglicol, metilparabeno, propilparabeno, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, aroma de morango, aroma de banana, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Lami (lamivudina) é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em adultos e crianças, em associação com outros agentes antirretrovirais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A lamivudina reduziu em 50% a dosagem sérica do RNA-HIV 1 em 75% dos pacientes, quando usado isoladamente, e em 94% dos pacientes, quando usado em combinação com a 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 trimestres foi de 3,2% (2,6; 3,7%) e no segundo/terceiro trimestre de 2,8% (2,4; 3,2%). Dentre as grávidas da população de referência, a taxa de base das deficiências congênitas foi de 2,7%. Não houve aumento do risco das principais deficiências congênitas para a lamivudina comparando com a taxa de base observada nos registros (*Pregnancy Registry*).

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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 virais resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a este fármaco quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica de tais descobertas ainda não está bem definida.

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

Demonstrou-se nos estudos clínicos que a lamivudina em combinação com a zidovudina reduz a carga viral do HIV-1 e aumenta a contagem de células CD4. Os desfechos clínicos indicam que a lamivudina em combinação com a zidovudina, ou combinada com regimes de tratamento que contém zidovudina, resulta 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 lamivudina. Além disso, há evidências de estudos clínicos de que a lamivudina mais zidovudina retardam o aparecimento de vírus isolados resistentes à zidovudina em indivíduos que não receberam terapia antirretroviral prévia.

A lamivudina tem sido amplamente usada como um dos componentes da terapia antirretroviral combinada a outros agentes 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 lamivudina seja administrada rapidamente (preferencialmente em até duas horas) após exposição acidental a sangue infectado por HIV (por exemplo, perfuração com agulha). Em casos de maior risco de infecção, deve ser incluído nesse tratamento um inibidor da protease. É recomendável que a profilaxia antirretroviral seja mantida por quatro semanas. Nenhum estudo clínico controlado foi realizado em outros casos de profilaxia após exposição, e dados que apoiem essa indicação são limitados. A soroconversão pode ocorrer, apesar do tratamento imediato com agentes antirretrovirais.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina é bem absorvida no nível 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 /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, lamivudina 300 mg administrada uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a lamivudina 150 mg administrada 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 **Lami** (lamivudina) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à lamivudina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Lami (lamivudina) não é recomendado para uso monoterápico.

É importante avisar aos pacientes que ainda não foi comprovado que a terapia antirretroviral atual, incluindo-se o uso da lamivudina, 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 lamivudina, ou que recebam qualquer outra terapia antirretroviral, podem, mesmo assim, adquirir infecções oportunistas e apresentar outras complicações decorrentes da infecção por HIV. Por isso, devem ser mantidos sob rigorosa observação clínica por médicos experientes no tratamento de pacientes com doenças associadas ao HIV.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal de moderada 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 **Lami**. 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 da lamivudina até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose

Foram relatados casos de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose (com a ocorrência de casos fatais) durante o uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos, isolados ou em combinações, incluindo a lamivudina. A maioria ocorreu em mulheres. Sintomas clínicos que podem ser indicativos do desenvolvimento de acidose láctica consistem em fraqueza generalizada, anorexia e perda súbita de peso, sintomas gastrointestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter cuidado ao administrar **Lami** (lamivudina) a qualquer paciente, especialmente àqueles que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com lamivudina 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 jirovecii* (*P. carinii*).

Quaisquer sintomas inflamatórios têm de ser avaliados sem demora, e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário. Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é mais variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B

Estudos clínicos e o uso comercial da lamivudina 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 da lamivudina for descontinuado em pacientes coinfectados 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 da lamivudina quando se pretende estabelecer a capacidade de o indivíduo tratado com lamivudina dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

A lamivudina foi avaliada pelo *Antiretroviral Pregnancy Registry* em mais de 11.000 mulheres durante a gestação e no pós-parto. Dados de estudos em humanos disponíveis a partir do *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostraram um aumento do risco das principais deficiências congênitas para lamivudina em comparação com a taxa de base (ver **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e a segurança do uso da lamivudina 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 epiléticos e outras doenças neurológicas. Entretanto, não foi estabelecida relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRNs *in utero* ou pós-parto. Tais achados não afetam as recomendações correntes para o uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

Alguns profissionais de saúde recomendam que, sempre que possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não 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 **Lami** solução oral contém sacarose.

Atenção: Este medicamento contém açúcar.

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 a lamivudina não representa um risco genotóxico aos pacientes.

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

Toxicologia Reprodutiva

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

Toxicologia Animal

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

Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus da aids e falha no tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

É pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas entre a lamivudina e drogas que são predominantemente eliminadas tanto pela via de secreção aniônica orgânica ativa como pela filtração glomerular.

zidovudina: um aumento discreto na $C_{\text{máx}}$ 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 da lamivudina em combinação com a zalcitabina.

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

Lami (lamivudina) solução oral deve ser armazenado em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C e protegido da luz.

O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Após aberto, válido por 40 dias

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

Solução límpida, isenta de partículas, incolor a levemente amarelada, com odor característico e sabor adocicado.

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 **Lami** (lamivudina) deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças vivendo com HIV.

Lami (lamivudina) pode ser administrado com ou sem alimentos.

Lami (lamivudina) 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 **Lami** (lamivudina) 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 **Lami** (lamivudina) 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

<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min)	Primeira dose	Dose de manutenção	Intervalo
30 até < 50	150 mg (15	150 mg (15 mL)	uma vez ao

	mL)		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 da lamivudina como monoterapia ou associado a outros antirretrovirais. Ainda não está esclarecido se sua ocorrência está diretamente relacionada com a droga ou se é resultado da própria doença subjacente.

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

Muito comum (> 1/10)

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

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

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

Muito rara (< 1/10.000)

• Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

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

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

Neutropenia, anemia, trombocitopenia; aumento transitório 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Reg. MS Nº 1.0298.0245

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918



R_0245_02

Lami
lamivudina

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução
10 mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

DESTINAÇÃO INSTITUCIONAL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lami

lamivudina

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 frasco plástico opaco contendo 240 mL de solução oral de lamivudina 10 mg/mL + seringa dosadora com adaptador.

Embalagens contendo 1 frasco plástico opaco contendo 240 mL de solução oral de lamivudina 10 mg/mL + copo medida.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada mL de **Lami** solução contém:

lamivudina 10 mg

veículo q.s.p 1 mL

Excipientes: sacarose, propilenoglicol, metilparabeno, propilparabeno, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, aroma de morango, aroma de banana, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Lami (lamivudina) é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em adultos e crianças, em associação com outros agentes antirretrovirais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A lamivudina reduziu em 50% a dosagem sérica do RNA-HIV 1 em 75% dos pacientes, quando usado isoladamente, e em 94% dos pacientes, quando usado em combinação com a 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 trimestres foi de 3,2% (2,6; 3,7%) e no segundo/terceiro trimestre de 2,8% (2,4; 3,2%). Dentre as grávidas da população de referência, a taxa de base das deficiências congênitas foi de 2,7%. Não houve aumento do risco das principais deficiências congênitas para a lamivudina comparando com a taxa de base observada nos registros (*Pregnancy Registry*).

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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 virais resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a este fármaco quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica de tais descobertas ainda não está bem definida.

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

Demonstrou-se nos estudos clínicos que a lamivudina em combinação com a zidovudina reduz a carga viral do HIV-1 e aumenta a contagem de células CD4. Os desfechos clínicos indicam que a lamivudina em combinação com a zidovudina, ou combinada com regimes de tratamento que contêm zidovudina, resulta 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 lamivudina. Além disso, há evidências de estudos clínicos de que a lamivudina mais zidovudina retardam o aparecimento de vírus isolados resistentes à zidovudina em indivíduos que não receberam terapia antirretroviral prévia.

A lamivudina tem sido amplamente usada como um dos componentes da terapia antirretroviral combinada a outros agentes 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 lamivudina seja administrada rapidamente (preferencialmente em até duas horas) após exposição acidental a sangue infectado por HIV (por exemplo, perfuração com agulha). Em casos de maior risco de infecção, deve ser incluído nesse tratamento um inibidor da protease. É recomendável que a profilaxia antirretroviral seja mantida por quatro semanas. Nenhum estudo clínico controlado foi realizado em outros casos de profilaxia após exposição, e dados que apoiem essa indicação são limitados. A soroconversão pode ocorrer, apesar do tratamento imediato com agentes antirretrovirais.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina é bem absorvida no nível 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 /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 sadios, lamivudina 300 mg administrada uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a lamivudina 150 mg administrada 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 **Lami** (lamivudina) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à lamivudina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Lami (lamivudina) não é recomendado para uso monoterápico.

É importante avisar aos pacientes que ainda não foi comprovado que a terapia antirretroviral atual, incluindo-se o uso da lamivudina, 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 lamivudina, ou que recebam qualquer outra terapia antirretroviral, podem, mesmo assim, adquirir infecções oportunistas e apresentar outras complicações decorrentes da infecção por HIV. Por isso, devem ser mantidos sob rigorosa observação clínica por médicos experientes no tratamento de pacientes com doenças associadas ao HIV.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal de moderada 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 **Lami**. 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 da lamivudina até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose

Foram relatados casos de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose (com a ocorrência de casos fatais) durante o uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos, isolados ou em combinações, incluindo a lamivudina. A maioria ocorreu em mulheres. Sintomas clínicos que podem ser indicativos do desenvolvimento de acidose láctica consistem em fraqueza generalizada, anorexia e perda súbita de peso, sintomas gastrointestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter cuidado ao administrar **Lami** (lamivudina) a qualquer paciente, especialmente àqueles que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com lamivudina 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 jirovecii* (*P. carinii*).

Quaisquer sintomas inflamatórios têm de ser avaliados sem demora, e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário. Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é mais variável, e

pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B

Estudos clínicos e o uso comercial da lamivudina 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 da lamivudina for descontinuado em pacientes coinfectados 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 da lamivudina quando se pretende estabelecer a capacidade de o indivíduo tratado com lamivudina dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

A lamivudina foi avaliada pelo *Antiretroviral Pregnancy Registry* em mais de 11.000 mulheres durante a gestação e no pós-parto. Dados de estudos em humanos disponíveis a partir do *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostraram um aumento do risco das principais deficiências congênitas para lamivudina em comparação com a taxa de base (ver **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e a segurança do uso da lamivudina 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 epiléticos e outras doenças neurológicas. Entretanto, não foi estabelecida relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRNs *in utero* ou pós-parto. Tais achados não afetam as recomendações correntes para o uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

Alguns profissionais de saúde recomendam que, sempre que possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não 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 **Lami** solução oral contém sacarose.

Atenção: Este medicamento contém açúcar.

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 a lamivudina não representa um risco genotóxico aos pacientes.

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

Toxicologia Reprodutiva

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

Toxicologia Animal

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

Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus da aids e falha no tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

É pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas entre a lamivudina e drogas que são predominantemente eliminadas tanto pela via de secreção aniônica orgânica ativa como pela filtração glomerular.

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 da lamivudina em combinação com a zalcitabina.

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

de **Lami** (lamivudina) 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

Lami (lamivudina) solução oral deve ser armazenado em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C e protegido da luz.

O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Após aberto, válido por 40 dias

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

Solução límpida, isenta de partículas, incolor a levemente amarelada, com odor característico e sabor adocicado.

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 **Lami** (lamivudina) deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças vivendo com HIV.

Lami (lamivudina) pode ser administrado com ou sem alimentos.

Lami (lamivudina) 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 **Lami** (lamivudina) 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 **Lami** (lamivudina) 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

<i>Clearance</i> de creatinina	Primeira dose	Dose	de	Intervalo
--------------------------------	---------------	------	----	-----------

(mL/min)		manutenção	
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 da lamivudina como monoterapia ou associado a outros antirretrovirais. Ainda não está esclarecido se sua ocorrência está diretamente relacionada com a droga ou se é resultado da própria doença subjacente.

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

Muito comum (> 1/10)

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

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

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

Muito rara (< 1/10.000)

• Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

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

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

Neutropenia, anemia, trombocitopenia; aumento transitório 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; rabiomiólise.

• 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

Reg. MS Nº 1.0298.0245

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918



R_0245_02

Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
12/03/2021	----	10450 – SIMILAR - Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	-----	-----	9. Reações adversas (VigiMed)	VPS	Solução de 10 mg/mL
11/04/2018	0280748/18-3	10450 – SIMILAR - Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Solução de 10 mg/mL
04/01/2018	0004595/18-1	10450 – SIMILAR - Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	5- Advertências e Precauções	VPS	Solução de 10 mg/mL
28/08/2017	1823724/17-0	10450 – SIMILAR - Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Dizeres Legais	VPS	Solução de 10 mg/mL
18/04/2017	0651708/17-1	10450 – SIMILAR - Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Apresentação da bula destinação institucional	VPS	Solução de 10 mg/mL
14/02/2017	0247359/17-3	10450 – SIMILAR - Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução de 10 mg/mL

13/02/2017	0242445/17-2	10450 – SIMILAR - Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução de 10 mg/mL
05/12/2016	2555482/16-4	10450 – SIMILAR - Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	5- Advertências e Precauções 6- Interações Medicamentosas 9- Reações Adversas III- Dizeres legais	VPS	Solução de 10 mg/mL
21/06/2016	1959604/16-9	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento	VPS	Solução de 10 mg/mL
31/05/2016	1847576/16-1	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Epivir (GlaxoSmithKline Brasil Ltda), publicada no Bulário Eletrônico da ANVISA em 28/07/2015	VPS	Solução de 10 mg/mL