I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Farmanguinhos lamivudina
Lamivudina

APRESENTAÇÃO

Farmanguinhos lamivudina comprimidos revestidos contém 150 mg de lamivudina e se apresenta em frascos com 60 comprimidos.
USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 MESES COM PESO MÍNIMO DE 14 KG)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:
lamivudina ..... 150 mg
Excipientes* .....q.s.p. ..... 1 comprimido
*celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, opadry white** (hipromelose, dióxido de titânio, polietilenoglicol/macrogol e polissorbato 80) e álcool etílico**(evapora no processo).
**componentes do revestimento

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

The Antiretroviral Pregnancy Registry

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: análogos de nucleosídeos.

A lamivudina é um potente inibidor seletivo da replicação de HIV-1 e HIV-2 *in vitro*. É também ativa contra isolados clínicos de HIV resistentes a zidovudina. A lamivudina é metabolizada intracelularmente ao 5'-trifosfato, a molécula ativa, cuja meia-vida intracelular é de 16-19 horas. O 5'-trifosfato de lamivudina é um inibidor fraco das atividades dependentes do RNA e do DNA da transcriptase reversa do HIV. Seu principal mecanismo de ação é o término da cadeia de transcriptase reversa do HIV. Não foi observado antagonismo *in vitro* com a lamivudina e outros antirretrovirais (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina e zidovudina). A lamivudina não interfere no metabolismo dos desoxinucleotídeos celulares e exerce pouco efeito sobre o conteúdo de DNA de mitocôndrias e células de mamíferos.

In vitro, a lamivudina demonstra baixa citotoxicidade em linfócitos do sangue periférico, linhagens celulares estabelecidas de linfócitos e monócitos macrófagos e em uma variedade de células-mãe medulares. Portanto, possui, *in vitro*, alto índice terapêutico. A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração no aminoácido M184V próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa (TR) viral. Essa variante surge tanto *in vitro* quanto em pacientes vivendo com HIV-1 tratados com terapia antirretroviral que contém lamivudina. Os mutantes M184V apresenta suscetibilidade altamente reduzida à lamivudina e capacidade de replicação viral diminuída *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que os isolados virais resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a este fármaco quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica de tais descobertas ainda não está bem definida.

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

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

Relatou-se redução da sensibilidade *in vitro* à lamivudina em vírus isolados de pacientes que receberam terapia com lamivudina. Além disso, estudos clínicos revelaram evidências de que lamivudina mais zidovudina retardam o aparecimento de vírus isolados resistentes à zidovudina em indivíduos que não receberam terapia antirretroviral prévia.

A lamivudina tem sido amplamente usada como um dos componentes da terapia antirretroviral combinada a outros agentes da mesma classe (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos) ou de classes diferentes (inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos).

Evidências de estudos clínicos de pacientes pediátricos recebendo Lamivudina com outros fármacos antirretrovirais (abacavir, nevirapina/efavirenz ou zidovudina) demonstraram que o perfil de resistência observado em pacientes pediátricos é similar ao observado em adultos, com relação às substituições genotípicas detectadas e a frequência relativa destas.
Crianças recebendo lamivudina solução oral em combinação a outros antirretrovirais em solução oral desenvolveram resistência viral com maior frequência que as crianças recebendo comprimidos. (ver Estudos Clínicos e Propriedades Farmacocinéticas, abaixo).

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 Farmanguinhos 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 µg/mL. Não é necessário nenhum ajuste da dose quando a lamivudina é administrada junto com alimentos, visto não haver alteração da sua biodisponibilidade (baseada na AUC), mesmo tendo sido observados atraso do $T_{máx}$ 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 Farmanguinhos lamivudina. Portanto, não é esperada nenhuma alteração no efeito clínico. Essa conclusão é baseada nas características físico-químicas e farmacocinéticas da substância ativa e no comportamento da dissolução *in vitro* dos

comprimidos de lamivudina em água, assumindo-se que o paciente macere e transfira 100% do comprimido e engula imediatamente.

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

Distribuição
Com base em estudos com o medicamento por via intravenosa, constatou-se que o volume médio de distribuição é de 1,3 L/kg, 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 administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a lamivudina 150 mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC24 e à $C_{máx}$ do trifosfato intracelular.
A probabilidade de interação medicamentosa adversa entre a lamivudina e outros medicamentos é baixa, devido ao seu metabolismo, à limitada ligação com as proteínas plasmáticas e à eliminação quase total da droga por via renal na sua forma inalterada.

Farmacocinética em crianças
A biodisponibilidade absoluta de lamivudina (aproximadamente 58% a 66%) é reduzida e mais variável em crianças menores de 12 anos.
Em crianças, a administração de lamivudina em comprimidos coadministrada a outros antirretrovirais em comprimidos apresentou maior AUC_{∞} e Cmáx plasmática que a administração em solução oral coadministrada a outros antirretrovirais em solução oral. As crianças que receberam lamivudina em solução oral, de acordo com a posologia recomendada, alcançaram uma exposição plasmática de lamivudina com uma faixa de valores semelhante à observada em adultos. As crianças que receberam lamivudina em comprimidos, de acordo com a posologia recomendada, alcançaram exposição plasmática de lamivudina maior do que as crianças que receberam lamivudina em solução oral. Isso

porque são administradas doses maiores por mg/kg com lamivudina em comprimidos e esta forma farmacêutica apresenta uma maior biodisponibilidade (ver Posologia e Modo de Usar). Estudos farmacocinéticos em pacientes pediátricos com as apresentações em comprimidos e solução oral demonstraram que o esquema de dose única diária fornece AUC0-24 equivalente ao esquema de dose em duas vezes ao dia, da mesma dose diária total.

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

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

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal, a concentração plasmática da lamivudina (área sob a curva – AUC) é aumentada devido à diminuição do *clearance*. A dosagem da lamivudina deverá ser reduzida para os pacientes com *clearance* da creatinina < 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.

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

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

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

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

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

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

	Duas vezes ao dia RNA do HIV-1 plasmático < 80 c/mL: n/N (%)	**Uma vez ao dia RNA do HIV-1 plasmático < 80 c/mL: n/N (%)**

Semana 0 (após 36 semanas de tratamento)		
Qualquer regime em solução a qualquer tempo	14/26 (54)	15/30 (50)
Todos os regimes com comprimidos durante todo o tratamento	236/305 (77)	222/305 (73)
Semana 96		
Qualquer regime em solução a qualquer tempo	13/26 (50)	17/30 (57)
Todos os regimes com comprimidos durante todo o tratamento	221/300 (74)	213/301 (71)

Análise da resistência genotípica foi realizada em amostras com RNA do HIV-1 plasmático > 1000 cópias/mL. Mais casos de resistência foram detectados entre os pacientes que receberam lamivudina em solução oral em combinação a outros antirretrovirais em solução, comparado com aqueles que receberam doses similares em comprimidos. Isto é consistente com as menores taxas de supressão antiviral observada nesses pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Farmanguinhos lamivudina é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à lamivudina ou a qualquer componente da fórmula. Farmanguinhos lamivudina comprimidos é contraindicado para crianças que pesam menos de 14 kg.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Farmanguinhos lamivudina não é recomendado para uso em monoterapia.

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

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

Pacientes com insuficiência renal

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

Pancreatite

Foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com lamivudina. Contudo, não se sabe ao certo se o desenvolvimento dessa doença se deve ao tratamento medicamentoso ou à infecção por HIV subjacente. É necessário considerar a possibilidade de pancreatite toda vez que o paciente se queixar de dor abdominal, náuseas e vômitos ou quando apresentar níveis elevados de marcadores bioquímicos. Deve-se suspender o uso de Farmanguinhos 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 são: fraqueza generalizada, anorexia e perda súbita de peso, sintomas gastrintestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter cuidado ao administrar Farmanguinhos lamivudina, especialmente àqueles que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com Farmanguinhos lamivudina deve ser suspenso em qualquer paciente com sintomas clínicos ou achados laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxidade (que deve incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevação acentuada de transaminase).

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

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

Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B:
Estudos clínicos e o uso comercial de lamivudina têm demonstrado que alguns pacientes portadores de hepatite B crônica podem apresentar evidências clínicas ou laboratoriais de recorrência dessa doença no caso de descontinuação do medicamento. Isso pode ter consequências mais sérias em pacientes portadores de doenças hepáticas descompensadas. Se o uso de Farmanguinhos lamivudina for descontinuado em pacientes

coinfectados pelos HIV e VHB, deve ser levada em consideração a monitoração periódica da função hepática e da replicação viral do VHB.

População especial de Pacientes
Crianças
Em estudos clínicos, crianças que receberam, a qualquer momento, lamivudina em solução oral em combinação a outros antirretrovirais em solução oral apresentaram menores taxas de supressão virológica, menor exposição plasmática à lamivudina e desenvolveram resistência viral mais frequentemente que as crianças recebendo comprimidos (ver Estudos Clínicos e Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).
Um regime de tratamento somente com comprimidos deve ser usado quando possível. Lamivudina em solução oral administrada em combinação a medicamentos contendo sorbitol somente deve ser usado quando o regime de tratamento somente com comprimidos não seja possível e os benefícios para o tratamento forem maiores que os riscos, incluindo menor supressão virológica. Considere a monitorização mais frequente da carga viral do HIV-1 quando a lamivudina for utilizada com medicamentos contendo sorbitol administrados cronicamente (ver Interações Medicamentosas).

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 Farmanguinhos lamivudina quando se pretende estabelecer a capacidade de o indivíduo tratado com Farmanguinhos lamivudina dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez
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 do Farmanguinhos lamivudina durante a gravidez não foi estabelecida.

Estudos em humanos demonstraram que a lamivudina atravessa a placenta. A administração de lamivudina durante a gravidez só deve ser considerada se os benefícios esperados forem maiores do que qualquer risco possível. Embora os estudos de reprodução (ver Toxicologia Reprodutiva, abaixo) em animais nem sempre forneçam uma previsão da resposta que irá ocorrer em humanos, achados em coelhas sugerem risco potencial de letalidade precoce do embrião.

Têm sido relatadas elevações leves e transitórias nos níveis de lactato, que podem ter ocorrido devido à disfunção mitocondrial, em neonatos e crianças expostos *in utero* ou pós-parto a inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs). A

relevância clínica das elevações transitórias no lactato sérico é desconhecida. Também tem havido relatos raros de atraso no desenvolvimento, ataques 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.

Lactação
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 (em combinação a 300 mg de zidovudina ou em uma associação em dose fixa), esta foi eliminada no leite materno humano (0,5 a 8,2 microgramas/mL) em concentrações semelhantes às encontradas no soro. Em outros estudos, após a administração oral repetida de 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia, a proporção leite materno:soro materno variou entre 0,6 e 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.

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 Farmanguinhos lamivudina não representa um risco genotóxico aos pacientes.
Os resultados dos estudos de carcinogenicidade de lamivudina oral a longo prazo em ratos e camundongos não mostraram qualquer potencial carcinogênico.

Toxicologia Reprodutiva
Estudos de reprodução em animais não mostraram evidências de teratogenicidade e não mostraram nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina. A lamivudina causou pequenos aumentos na perda embrionária precoce quando administrada a coelhas grávidas, em níveis de exposição comparáveis aos obtidos no homem. No entanto, não

houve evidência de perda de embriões em ratos com níveis de exposição de cerca de 35 vezes a exposição clínica (com base na $C_{máx}$).

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probabilidade de qualquer interação é baixa, em virtude de o fármaco apresentar metabolismo limitado e ligação reduzida com as proteínas plasmáticas, com eliminação renal quase completa na sua forma inalterada.
A lamivudina é predominantemente eliminada pela secreção catiônica orgânica ativa. A possibilidade de interação com outras drogas deve ser considerada, particularmente quando a principal via de eliminação for a secreção renal ativa mediante o transporte catiônico orgânico, como é o caso da trimetoprima. Outras drogas, tais como a ranitidina e a cimetidina, são parcialmente eliminadas através desse mecanismo, mas não demonstraram interação com a lamivudina.
É pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas entre a lamivudina e drogas que são predominantemente eliminadas tanto pela via de secreção aniônica orgânica ativa quanto pela filtração glomerular.

Efeito da lamivudina na farmacocinética de outros agentes
In vitro, a lamivudina demonstra nenhuma ou fraca inibição de fármacos transportadores de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína resistente ao câncer de mama (BCRP) ou glicoproteína P (Pgp), proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1), MATE2- K ou transportadores de cátions orgânicos 3 (OCT3). Não é esperado, portanto, que a lamivudina afete as concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos desses transportadores. A lamivudina é um inibidor de OCT1 e OCT2 *in vitro* com valores de IC50 de 17 e 33 μM, respectivamente. No entanto, a lamivudina tem baixo potencial para afetar as concentrações plasmáticas dos substratos de OCT1 e OCT2 a exposição terapêutica dos fármacos (até 300 mg).

Efeito de outros agentes na farmacocinética da lamivudina
A lamivudina é de substrato de MATE1, MATE2 - K e OCT2. A trimetoprima (um inibidor destes transportadores de fármacos) tem demonstrado aumentar as concentrações plasmáticas de lamivudina. No entanto, esta interação não é considerada clinicamente significativa e nenhum ajuste de dose da lamivudina é necessário.
A lamivudina é um substrato do transportador OCT1 de captação hepática. Como a eliminação hepática desempenha um papel menor na depuração de lamivudina, interações medicamentosas devido à inibição da OCT1 são improváveis de ter significância clínica.
A lamivudina é um substrato da Pgp e BCRP. No entanto, devido à sua elevada biodisponibilidade, é improvável que estes transportadores desempenhem um papel significante na absorção de deste fármaco. Portanto, é pouco provável que a

coadministração de fármacos inibidores destes transportadores de efluxo afete a disposição e eliminação da lamivudina.

Interações relevantes à lamivudina
sorbitol: a coadministração da solução de sorbitol (3,2g; 10,2g; 13,4g) com uma dose única de lamivudina em solução oral resultou em diminuições dose-dependente de 14%, 32% e 36% na exposição da lamivudina (AUC∞) e de 28%, 52% e 55% na $C_{máx}$ da lamivudina em adultos. Quando possível, deve-se evitar a coadministração crônica de medicamentos que contenham sorbitol e Farmanguinhos lamivudina. Deve-se considerar um monitoramento mais frequente da carga viral de HIV-1 quando a coadministração crônica não puder ser evitada.

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 Propriedades Farmacocinéticas, em 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 e Modo de Usar). A lamivudina não exerce nenhum efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima e do sulfametoxazol. Os efeitos da associação da lamivudina com doses maiores de trimetoprima/sulfametoxazol para o tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e toxoplasmose não foram estudados.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Cuidados de Conservação
Os comprimidos de Farmanguinhos lamivudina devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30ºC. O prazo de validade é de 24 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
Comprimido circular, branco, convexo e liso.

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 Farmanguinhos lamivudina deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças vivendo com HIV.
Farmanguinhos lamivudina pode ser administrado com ou sem alimentos. Para garantir a administração da dose completa, o comprimido deve, preferencialmente, ser engolido sem ser amassado (macerado). Para pacientes com dificuldade de ingerir comprimidos, eles podem ser amassados e misturados a líquidos ou a uma pequena quantidade de comida semissólida (pastosa), e consumidos imediatamente (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Posologia
Adultos, adolescentes e crianças pesando pelo menos 25 kg
A dose recomendada de Farmanguinhos lamivudina é de 300 mg ao dia, administrando-se 150 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, a cada 12 horas, ou 300 mg (dois comprimidos) uma vez ao dia. (ver Advertências e Precauções).

Crianças com mais de 3 meses e com peso inferior a 25 kg
Crianças pesando de 14 a menos de 20 Kg:
A dose oral recomendada de Farmanguinhos lamivudina é um comprimido inteiro uma vez ao dia.

Crianças pesando de 20 a menos de 25 kg:
Farmanguinhos lamivudina é comprimido revestido e não ranhurado e por isso não atende essa faixa de peso.

Crianças pesando pelo menos 25 kg:
A dose adulta de 150 mg duas vezes ao dia ou 300 mg uma vez ao dia deve ser administrada.

Crianças com menos de 14 kg:
Farmanguinhos lamivudina comprimidos não é indicado para uso em crianças com menos de 14 kg. Nesses casos, é indicado o uso de lamivudina solução oral, e a dose recomendada é de 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, em Características Farmacológicas).

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

Pacientes com insuficiência renal:
Em pacientes com insuficiência renal de moderada a grave, a concentração plasmática (AUC) de lamivudina é aumentada devido à redução do *clearance* (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).
A dosagem deve ser reduzida para os pacientes com *clearance* de creatinina < 50 mL/min, como demonstrado nas tabelas abaixo. O mesmo percentual de redução da dose deve ser aplicado para pacientes pediátricos com insuficiência renal, como demonstrado na tabela abaixo. O mesmo percentual de redução de dose deve ser aplicável a pacientes pediátricos com insuficiência renal.
Para doses abaixo de 150 mg é recomendado o uso de solução oral.

Posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças pesando pelo menos 25 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 lamivudina solução oral.
* Nessas faixas, o esquema posológico requer uso de solução oral.

Posologia recomendada para crianças com mais de 3 meses e com 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 lamivudina 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).

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

Os efeitos adversos relacionados foram relatados durante o tratamento da infecção pelo HIV com o uso de Farmanguinhos lamivudina como monoterapia ou associado a outros antirretrovirais. Ainda não está esclarecido se a ocorrência das reações está diretamente relacionada à droga ou se é resultado da própria doença subjacente.
As reações adversas estão listadas abaixo por frequência. As frequências são definidas como:

Muito comum (> 1/10)
Comum (> 1/100 e < 1/10)
Incomum (> 1/1.000 e < 1/100)
Rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)
Muito rara (< 1/10.000)

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):
Hiperlactemia; dor de cabeça; náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia; *rash* cutâneo; alopecia; artralgia; distúrbios musculares; fadiga, febre, mal-estar.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):
Neutropenia, anemia, trombocitopenia; aumento transitório da concentração plasmática de enzimas hepáticas (TGP, TGO).
Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000):
Acidose láctica (ver Advertências e Precauções), pancreatite, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta; aumento da concentração de amilase sérica; rabdomiólise.

Reações muito raras (< 1/10.000):
Aplasia de células vermelhas; parestesia. Neuropatia periférica tem sido relatada, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta.

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

Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em portal.anvisa.gov.br/notivisa, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

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

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

III - DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0056
Responsável Técnico: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos - CRF-RJ 10015

Registrado por:
Fundação Oswaldo Cruz
Av. Brasil, 4365
Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.781.055/0001-35

Fabricado por:
Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos
Av. Comandante Guaranys, 447
Rio de Janeiro - RJ
Indústria Brasileira

SAC: 0800 024 1692
sac@far.fiocruz.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO