Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina

Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos)

Comprimidos revestidos

300 mg + 300 mg

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina
Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina

APRESENTAÇÃO

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é apresentado em frascos com 30 comprimidos revestidos contendo 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila e 300 mg de lamivudina para administração oral.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Lamivudina..... 300 mg

Fumarato de tenofovir desoproxila..... 300 mg (equivalente a 245 mg de tenofovir desoproxila)

Excipientes: os comprimidos revestidos também possuem os seguintes ingredientes inativos: croscarmelose sódica, amido pré-gelatinizado, lactose monohidrata, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, opadry clear YS-1-7006 (hipromelose + macrogol) e dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina em combinação com outros agentes antirretrovirais é indicado para o tratamento de infecção por HIV-1 em adultos.

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é terapia de escolha para pacientes sem tratamento para AIDS e tuberculose, que deve ser iniciada em até oito semanas após o paciente iniciar o tratamento para tuberculose. Em pacientes que já tiveram tratamento prévio, o uso de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser orientado por exames laboratoriais e pelo histórico de tratamento. **Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** é um comprimido que possui uma associação em dose fixa da combinação de lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila. Ambos os componentes agem pela inibição da enzima transcriptase reversa.

Os seguintes fatores devem ser considerados ao iniciar uma terapia com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** para o tratamento de infecção por HIV-1:
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não deve ser utilizado em combinação com outros medicamentos que contenham lamivudina ou fumarato de tenofovir desoproxila. Não se recomenda utilizar **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** como componente de um programa de administração com três nucleosídeos. Em razão das semelhanças entre entricitabina e lamivudina, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** também não deve ser

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

DMG-FAR-PRO-FTDLAM-009-2021
DMG-FAR-PRO-FTDLAM-010-2021

coadministrado com produtos que contenham entricitabina. A lamivudina e a zalcitabina podem inibir a fosforilação intracelular uma da outra. Portanto, o uso de lamivudina em combinação com zalcitabina não é recomendado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A importância da combinação de fármacos no tratamento da AIDS tem sido muito estudada desde 1996, sendo que a combinação de dois ou mais compostos pode ser de extremo benefício para o paciente. Estes fármacos agem em diferentes locais de ação, diminuindo a dose individual de cada um deles, já que agem em sinergia, apresentando, portanto, menos eventos adversos, além de diminuir o desenvolvimento de possível resistência ao fármaco. (1)

Para controlar a infecção pelo HIV e a replicação viral no sistema imune e, consequentemente, a progressão da enfermidade, é necessário que a terapia antirretroviral consiga uma supressão viral máxima, com carga viral indetectável no plasma (viremia plasmática). Dessa forma, o regime terapêutico deve ser suficientemente potente para conseguir após 6 meses de início da terapia uma viremia plasmática indetectável, menor que 400 cópias/mL ou menos que 50 cópias/mL (utilizando técnicas laboratoriais mais avançadas). Conseguindo manter a supressão viral, ocorre a restauração do sistema imune. (2)

A eleição do tratamento em pacientes com HIV que nunca tenham recebido nenhuma intervenção é um dos momentos mais importantes para conseguir controlar a progressão da AIDS, já que neste momento inicial o tratamento possui uma eficácia maior. (3)

Em uma metanálise publicada, 7 estudos clínicos com adultos portadores de HIV, que nunca tinham recebido tratamento, foram avaliados. Foram incluídos nestes estudos um total de 3807 pacientes e apesar dos estudos se diferenciarem nos critérios de inclusão, os autores concluíram que a associação tenofovir com lamivudina foi a combinação que proporcionou melhores resultados. (3)

A associação lamivudina e tenofovir é ativa contra o vírus do HIV e HBV, não sendo indicada em pacientes sem indicação de terapias antirretrovirais, devido ao risco do desenvolvimento de resistência precoce ao HIV. Estudos utilizando os dois fármacos têm demonstrado uma importante queda na carga viral sérica, normalização das transaminases e melhora histológica. (4)

Em um estudo, para avaliar a eficácia desta associação, 21 pacientes co-infectados com HIV-HBV foram randomizados e receberam 300 mg de tenofovir ou 300 mg de lamivudina ou a associação lamivudina + tenofovir. O monitoramento dos pacientes foi realizado por 56 dias, sendo que todos os tratamentos foram efetivos em diminuir a replicação do HBV. O benefício da utilização da associação lamivudina e tenofovir é a diminuição do desenvolvimento da resistência viral. (5)

Em outro estudo, vinte pacientes co-infectados com vírus HIV e HBV, que já estavam recebendo lamivudina há 108 semanas, receberam 245 mg de tenofovir como parte de sua terapia antirretroviral, por 52 semanas, onde a HBV DNA polimerase foi monitorada para observar se não havia mutação viral associada à resistência de lamivudina. Uma diminuição significante foi observada na replicação viral do HBV e nos níveis de alanina aminotransferase. Tanto a lamivudina como o tenofovir foram bem tolerados. Desta forma, a utilização de tenofovir em adição a terapia antiviral, pode ser benéfica para diminuição da replicação do vírus HBV em pacientes com HIV, além de não provocar mutações virais resistentes. (6)

A associação de lamivudina + tenofovir é a terapia de escolha para pacientes virgens de tratamento com AIDS e tuberculose, que deve ser iniciada em até oito semanas após o paciente iniciar o tratamento para tuberculose. Para pacientes com infecção concomitante por HIV e

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

HBV, a associação lamivudina (300mg) e tenofovir (300mg) também é tratamento de escolha. (7)

Tanto a lamivudina (150mg duas vezes ao dia ou 300mg uma vez ao dia) como o tenofovir (300 mg uma vez ao dia) são fármacos aprovados para o tratamento de pacientes com infecção por HIV em combinação com outros agentes atiretrovirais. (8)

(1) CLERCQ E.D. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the Discovery of HIV. International Journal of Antimicrobial Agents, v. 33, p. 307-320, 2009.
(2) LLAVE et al.; Capítulo 32 – Principios generales del tratamiento antirretroviral, p. 385-402. Disponível em http://saei.org/hemero/libros/c32.pdf. Acesso em 06/11/2011
(3) PASCUET E. R.& CURRAN A. Papel actual de tenofovir em la clínica. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin., v.26 (supl.8), p. 45-54, 2008.
(4) FERREIRA M. S.; FOCACCIA R.; SANTOS E. B.; PAVAN M. H. P. Co-infecção HIV-VHB. BJID, v. 10 (Supl.1), p. 67-71, 2006.
(5) LEWIN et al.; Viral dynamics of hepatitis B virus (HBV) DNA in HIV-1-HBV coinfected individuals; similar effectiveness of lamivudine, tenofovir or combination therapy. Hepatology, v. 49(4), p. 1113-1121, 2009.
(6) NELSON et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. AIDS, v. 17, p. 7-10, 2003
(7) WHO – World Health Organization, Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach, 156 pg. 2010.
(8) FAUCI et al, Harrison Medicina Interna, Capítulo 182 – Doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana: AIDS e distúrbios relacionados. Editora McGrawHill, 17° edição, 2008.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Tenofovir: O fumarato de tenofovir desoproxila é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato. O fumarato de tenofovir desoproxila requer uma hidrólise inicial do diéster para conversão para tenofovir e subsequentes fosforilações por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato – metabólito ativo. O tenofovir difosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural, desoxiadenosina 5'-trifosfato e, após a incorporação no DNA, causa a terminação da cadeia do DNA. O tenofovir difosfato é um fraco inibidor das polimerases alfa e beta do DNA mamífero e da polimerase gama do DNA mitocondrial.

Atividade antiviral: Avaliou-se a atividade antiviral do tenofovir contra diversas cepas de HIV-1 em linhagens celulares linfoblastóides, em monócitos/macrófagos primários e em linfócitos do sangue periférico. A CE_{50} (concentração efetiva 50%) do tenofovir situou-se no intervalo de 0,04 µM e 8,5 µM. Em estudos de associação farmacológica do tenofovir com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), observaram-se efeitos aditivos e sinérgicos. O tenofovir demonstrou atividade antiviral em cultura de células contra os subtipos A, B, C, D, E, F, G, e O do HIV-1 (com valores de CE_{50} variando de 0,5 µM a 2,2 µM) e atividade específica contra cepas de HIV-2 (valores de CE_{50} variaram de 1,6 µM a 5,5 µM).

Lamivudina: A lamivudina é um análogo de nucleosídeo sintético. Em nível intracelular, a lamivudina é fosforilada ao seu metabólito ativo 5'-trifosfato, trifosfato de lamivudina (3TC-TP)

que apresenta uma meia vida intracelular de 16-19 horas. O principal mecanismo de ação do 3TC-TP é a inibição da transcriptase reversa (RT) através da terminação da cadeia de DNA após a incorporação do análogo de nucleotídeo. A lamivudina 5-trifosfato é um fraco inibidor das polimerases alfa e beta do DNA mamífero e da polimerase gama do DNA mitocondrial e também um fraco inibidor das atividades dependentes do RNA e do DNA da transcriptase reversa do HIV, com principal mecanismo de ação sendo o término da cadeia de transcriptase reversa do HIV. Foi demonstrado que a lamivudina atua de modo aditivo ou sinérgico com outros agentes anti-HIV.

A lamivudina não interfere no metabolismo dos desoxinucleotídeos celulares e exerce pouco efeito sobre o conteúdo de DNA das 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. Por conseguinte, a lamivudina possui, *in vitro*, um 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. Esta variante surge tanto *in vitro* quanto em pacientes infectados pelo HIV-1 tratados com terapia antirretroviral contendo 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.

Farmacocinética

Tenofovir

Após a administração oral em jejum de uma dose única de 300 mg de tenofovir a pacientes infectados com HIV-1, as concentrações séricas máximas do componente são alcançadas em 1,0 ± 0,4 hora. A ligação *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas é <0,7% e não depende da concentração em um intervalo de 0,01-25 µg/mL. Aproximadamente 70-80% da dose intravenosa de tenofovir são recuperados inalterados na urina. Tenofovir é eliminado por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma dose oral única de tenofovir, a meia-vida de eliminação terminal de tenofovir é de aproximadamente 17 horas.

Absorção: O fumarato de tenofovir desoproxila é uma pró-droga diéster, hidrossolúvel, do composto ativo tenofovir. A biodisponibilidade oral em jejum do tenofovir é de aproximadamente 25%. Após a administração oral em jejum de uma dose única de 300 mg a pacientes infectados com HIV-1, as concentrações plasmáticas máximas (Cmax) são atingidas em 1,0 ± 0,4 horas. Os valores da Cmax e da AUC são de 0,30 ± 0,09 µg/mL e 2,29 ± 0,69 µg·hr/mL, respectivamente.

A farmacocinética do tenofovir é proporcional à dose administrada, não sendo afetada pela administração repetida.

Efeitos dos alimentos na absorção oral: A administração de tenofovir após uma refeição hipercalórica (~700 a 1.000 kcal, contendo 40% a 50% de gorduras) aumenta a biodisponibilidade oral, com uma elevação da AUC0-infinito do tenofovir de aproximadamente 40% e da Cmax de aproximadamente 14%. Entretanto, a administração de tenofovir com uma refeição leve não teve um efeito significante na farmacocinética da droga quando comparada com a administração da droga em jejum. Os alimentos retardam em cerca de 1 hora o tempo até atingir a Cmax do fármaco. Os valores da Cmax e da AUC do tenofovir são de 0,33 ± 0,12 µg/mL e 3,32 ± 1,37 µg·hr/mL, após a múltipla administração pós-prandial de tenofovir 300 mg uma vez ao dia, quando o conteúdo da refeição não foi controlado.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

Distribuição: *In vitro*, a ligação do tenofovir às proteínas séricas ou plasmáticas humanas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respectivamente, no intervalo de concentração de 0,01 a 25 µg/mL. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 1,3 ± 0,6L/kg e 1,2 ± 0,4l/kg, após a administração endovenosa de 1,0 mg/kg e 3,0 mg/kg de tenofovir, respectivamente.
Metabolismo e eliminação: Estudos *in vitro* indicam que nem o tenofovir desoproxila nem o tenofovir são substratos para as enzimas do sistema CYP.
Após a administração IV de tenofovir, cerca de 70%-80% da dose são recuperados na urina como tenofovir inalterado no período de 72 horas. Após a administração oral da dose única de tenofovir, a meia vida de eliminação final do tenofovir é de aproximadamente 17 horas. Após a administração oral múltipla (pós-prandial) de tenofovir 300 mg uma vez ao dia, 32 ± 10% da dose administrada são recuperados na urina no período de 24 horas.
O tenofovir é excretado essencialmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Outros compostos que também são eliminados pelos rins podem competir com o tenofovir pela eliminação.

Lamivudina
Após a administração oral, a lamivudina é rapidamente absorvida e extensamente distribuída. Após administração oral de doses múltiplas de lamivudina 300 mg uma vez ao dia durante 7 dias a 60 voluntários saudáveis, a C_{max} em estado de equilíbrio ($C_{max,ss}$) era 2,04 ± 0,54 mcg/mL (± DP médio) e a AUC após 24 horas em estado de equilíbrio ($AUC_{24,ss}$) era 8,87 ± 1,83 mcg•h/mL. A ligação à proteína plasmática é baixa. Aproximadamente 70% de uma dose intravenosa de lamivudina são recuperados inalterados na urina. O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação menor. Em seres humanos, o único metabólito conhecido é o metabólito trans-sulfoxida (aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas).

Absorção: A lamivudina é bem absorvida a 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_{max}) para atingir a concentração sérica máxima (C_{max}) é de cerca de 1 hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em 2 doses, com intervalo de 12 horas), a C_{max} é da ordem de 1-1,9 mcg/mL. Não há necessidade de 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 observado um atraso do T_{max} e redução da C_{max} (redução de até 47%). A administração com uma refeição rica em gordura, em um estudo de biodisponibilidade de dose única, não produziu alteração na $AUC_{últ}$, AUC e C_{max} para lamivudina.

Distribuição: A partir de estudos com o medicamento por via intravenosa, foi constatado ser o volume médio de distribuição de 1,3L/kg e a meia-vida terminal média de eliminação de 5 a 7 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 2 a 4 horas após a administração oral foi de cerca de 0,12. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração ou a relação com qualquer eficácia clínica.
Metabolismo e eliminação: O clearance sistêmico médio da lamivudina é de aproximadamente 0,32L/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, lamivudina trifosfato intracelular, possui uma meia vida prolongada na célula (16 a 19 horas), comparada à meia vida da lamivudina plasmática (5 a 7 horas). Em 60 voluntários adultos sadios, 300mg de lamivudina administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a 150mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC_{24} e à C_{max} do trifosfato intracelular.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

A probabilidade de interação medicamentosa adversa entre a lamivudina e outros produtos medicinais é baixa devido ao seu metabolismo, à limitada ligação às proteínas plasmáticas e à eliminação quase total da droga por via renal na sua forma inalterada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

A segurança e eficácia de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina em pacientes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Coadministração com Produtos Relacionados: fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é um comprimido em dose fixa da combinação de lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila. **Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** não deve ser coadministrado com outros medicamentos que contenham lamivudina ou tenofovir. Em razão das semelhanças entre entricitabina e lamivudina, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** também não deve ser coadministrado com produtos que contenham entricitabina. Além disso, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** não deve ser utilizado em combinação com o adefovir dipivoxil.

5.2 Acidose lática/hepatomegalia grave com esteatose:
Foram relatados casos, inclusive fatais, de acidose lática e hepatomegalia grave com o uso de análogos de nucleosídeo isoladamente ou em combinação com outros antirretrovirais. A maioria desses casos foi com mulheres. A obesidade e a exposição prolongada ao nucleosídeo podem ser fatores de risco. Cuidados devem ser tomados ao se administrar análogos de nucleosídeo a qualquer paciente com fatores de risco conhecidos para doença hepática; porém, também foram relatados casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolver sinais clínicos ou laboratoriais de acidose lática ou hepatotoxicidade evidente (que pode incluir hepatomegalia com esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas de transaminase).

5.3 Exacerbação aguda grave de hepatite B em pacientes co-infectados com HIV-1 e VHB
Exacerbações da hepatite pós-tratamento: Recomenda-se que todos os pacientes com HIV sejam testados quanto à presença do vírus da hepatite B (VHB) antes de iniciar a terapia antirretroviral. **Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** não é indicado para o tratamento de infecção crônica por VHB e a segurança e a eficácia de lamivudina + fumarato de tenofovir desoproxila não foram estabelecidas em pacientes coinfectados com VHB e HIV. Devido ao risco de desenvolvimento de resistência ao HIV-1, em pacientes coinfectados com HIV-1 e VHB, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina s**omente deve ser usado como parte de um programa de combinação antirretroviral adequado. Foram relatadas exacerbações agudas graves da hepatite B nos pacientes após a interrupção de lamivudina ou fumarato de tenofovir desoproxila. A função hepática deve ser atentamente monitorada com acompanhamento clínico e laboratorial por pelo menos vários meses em pacientes coinfectados com HIV e VHB os quais interromperem a administração de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. Se for adequado, pode-se justificar a retomada da terapia anti-hepatite B. Em pacientes com doença ou cirrose hepática avançada, a interrupção do tratamento com medicamento anti-hepatite B não é recomendada, já que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode levar a uma descompensação hepática.

5.4 Reincidência ou piora de insuficiência renal: O tenofovir é eliminado principalmente pelos rins. Houve o relato de insuficiência renal, inclusive casos de insuficiência renal aguda e

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

síndrome de Fanconi (dano tubular renal com hipofosfatemia grave), em associação com o uso de fumarato de tenofovir desoproxila. Recomenda-se calcular a depuração de creatinina em todos os pacientes antes do início da terapia e conforme considerado clinicamente adequado durante a terapia com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. Deve-se fazer o monitoramento de rotina da depuração de creatinina e fósforo sérico e dosagem de glicose e proteína na urina nos pacientes com risco de insuficiência renal e antes do início de um tratamento com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina.**

Evite **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** com uso recente ou concomitante de um agente nefrotóxico (ex.: AINES). Casos de insuficiência renal aguda após o início de doses elevadas ou múltiplos AINEs foram relatadas em pacientes infectados pelo HIV com fatores de risco para disfunção renal que pareciam estáveis. Alguns pacientes necessitaram de internação e terapia renal substitutiva. Alternativas aos AINEs devem ser consideradas, se necessário, em pacientes com risco de disfunção renal.
Piora ou dor óssea persistente, dor nas extremidades, fraturas e / ou dor muscular ou fraqueza pode ser manifestações de tubulopatia renal proximal e uma avaliação da função renal deve ser realizada nesses pacientes.

5.5 Risco de descompensação hepática no uso com programas à base de interferon e ribavirina: Estudos *in vitro* mostraram que a ribavirina pode reduzir a fosforilação de análogos de nucleosídeo de pirimidina, tais como a lamivudina, componente presente no **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. Embora não tenha sido observada qualquer evidência de interação farmacocinética ou farmacodinâmica (ou seja, perda de supressão virológica do HIV/VHC) quando ribavirina foi coadministrada com lamivudina em pacientes coinfectados com HIV-1/VHC, ocorreu descompensação hepática (às vezes fatal) em pacientes coinfectados com HIV/VHC que receberam terapia antirretroviral de combinação para HIV e interferon alfa com ou sem ribavirina. Os pacientes que receberam interferon alfa com ou sem ribavirina e **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** devem ser atentamente monitorados quanto a toxicidades associadas ao tratamento, especialmente descompensação hepática. A descontinuação do tratamento com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser considerada como clinicamente adequada. Também devem ser consideradas redução de dose ou a interrupção do interferon alfa, ribavirina ou ambos se for observada piora das toxicidades clínicas, inclusive descompensação hepática (ou seja, Childs Pugh >6).

5.6 Efeitos ósseos
Reduções na Densidade Mineral Óssea (DMO):
Em ensaios clínicos em adultos infectados pelo HIV-1, o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) foi associado a reduções ligeiramente maiores na DMO e a aumentos dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, sugerindo um aumento da renovação óssea em relação aos comparadores. Os níveis séricos de hormônio da paratireoide e 1,25 níveis de vitamina D também foram maiores em indivíduos que receberam TDF. Não são conhecidos os efeitos das alterações associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila sobre a densidade mineral óssea e dos marcadores bioquímicos sobre a saúde óssea de longo prazo e o risco de fratura futura.

Defeito na mineralização óssea
Foram relatados casos de osteomalácia (associada à tubulopatia renal proximal) manifestados como dor óssea ou dor nas extremidades e que podem contribuir para fraturas, foram relatados em associação com o uso de fumarato de tenofovir desoproxila. Artralgias e dore ou fraqueza muscular também foram relatados em casos de tubulopatia renal proximal. Hipofosfatemia e osteomalácia secundária a tubulopatia renal proximal deve ser considerada em doentes com risco de disfunção renal que apresentam piora ou sintomas ósseos ou musculares persistentes durante o tratamento com tenofovir (TDF), um dos componentes de **fumarato de tenofovir**

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

desoproxila + lamivudina. O monitoramento da densidade mineral óssea deve ser considerado para pacientes infectados com HIV-1 com histórico de fratura óssea patológica ou com risco de osteopenia. Embora o efeito da suplementação com cálcio e vitamina D não tenha sido estudado, essa suplementação pode ser benéfica para todos os pacientes. Se houver suspeita de anomalias ósseas, deve-se obter a consulta apropriada.

5.7 Síndrome da Reconstituição Imune (SRI): A SRI foi relatada em pacientes infectados pelo HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo lamivudina e tenofovir. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, os pacientes cujo sistema imunológico responde ao tratamento, podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas assintomática ou residuais (tais como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, ou tuberculose), que pode necessitar de avaliação adicional e tratamento.
Os distúrbios autoimunes (como a doença de Graves, a polimiosite e a síndrome de Guillain-Barré) também foram relatados no cenário de reconstituição imune, no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

5.8 Redistribuição de gordura: Nos pacientes que receberam terapia antirretroviral, foram relatados casos de redistribuição/acúmulo de gordura corporal, incluindo obesidade central, acúmulo de gordura na região dorsocervical (corcova de búfalo), definhamento periférico, definhamento facial, intumescência dos seios e aparência de paciente com síndrome de *Cushing*. O mecanismo e as consequências de longo prazo destes eventos são atualmente desconhecidos. A relação causal não foi estabelecida.

5.9 Falha virológica precoce: Estudos clínicos em pacientes infectados com HIV demonstraram que determinadas terapias que contêm somente três inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (NRTIs) em geral são menos eficazes do que terapias com três fármacos contendo dois NRTIs em combinação com um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo ou um inibidor da protease do HIV-1. Em particular, houve relatos de uma alta taxa de falha virológica e de surgimento de resistência em estágio inicial em pacientes com HIV quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi combinado com lamivudina e abacavir bem como com lamivudina e didanosina em terapia de administração uma vez ao dia. Por conseguinte, os regimes triplos de nucleósidos devem ser utilizados com precaução. Monitore cuidadosamente e considere a modificação do tratamento.

5.10 Pancreatite: foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com lamivudina, um componente de **fumarato de tenofovir desoproxila + 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 **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Este medicamento contém LACTOSE.
Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade.

Tenofovir
Estudos de toxicologia em ratos, cães e macacos, causou toxicidade óssea quando expostos (baseados nas AUCs) a níveis maiores ou iguais a 6 vezes que os observados em humanos. Em macacos, a toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalácia. A osteomalácia observada em macacos pareceu ser reversível com a redução da dose ou interrupção do uso do tenofovir. Em ratos e cães, a toxicidade óssea se manifestou com uma redução da densidade mineral. O(s)

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

mecanismo(s) da toxicidade óssea subjacente é (são) desconhecido(s). Evidências de toxicidade renal foram observadas em 4 espécies animais. Elevação da creatinina sérica, uréia, glicosúria, proteinúria, fosfatúria e/ou calciúria e redução do fosfato sérico foram observados em graus variados nesses animais. Essas toxicidades foram observadas quando expostos (baseado nas AUCs) a concentrações de 2 a 20 vezes maiores que as observadas em humanos. A relação entre as anormalidades renais, particularmente a fosfatúria e a toxicidade óssea não é conhecida.

Estudos de longo prazo em ratos e camundongos para avaliação da carcinogenicidade oral do fumarato de tenofovir desoproxila foram feitos sob exposições de aproximadamente 16 vezes (camundongos) e 5 vezes (ratos) em relação aos níveis observados em humanos na dose terapêutica para a infecção pelo HIV-1. Na dose mais alta, em camundongas, adenomas hepáticos aumentaram quando submetidos à exposição 16 vezes à de humanos. Em ratos, o estudo foi negativo para achados carcinogênicos sob exposições de até 5 vezes às observadas em humanos na dose terapêutica.
O fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se mutagênico no ensaio do linfoma, em camundongos, in vitro e negativo em teste de mutagenicidade bacteriana in vitro (teste de Ames). Em um ensaio in vivo de micronúcleos, o fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se negativo quando administrado em camundongos.

Não se registraram efeitos sobre a fertilidade, o acasalamento ou o desenvolvimento embrionário precoce, após a administração do fumarato de tenofovir desoproxila a ratos em dose equivalente a 10 vezes a dose humana baseada em comparações de superfícies corpóreas, por 28 dias pré-acasalamento e para ratas por 15 dias pré-acasalamento até o dia 7 de gestação. Observou-se, contudo, uma alteração do ciclo do cio nas fêmeas.

Lamivudina
Os resultados dos estudos de carcinogenicidade de lamivudina oral a longo prazo em ratos e camundongos não mostraram qualquer potencial carcinogênico. A lamivudina também não foi mutagênica e genotóxica.
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 $C_{máx}$).

População especial de pacientes
Gravidez
Tenofovir: Foram feitos estudos de reprodução em ratos e coelhos em dose até 14 e 19 vezes a dose humana com base em comparações da área da superfície corporal. Tais estudos não revelaram qualquer evidência de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto causado pelo tenofovir. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Categoria de risco B: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Lamivudina: Estudos em ratas grávidas mostraram que a lamivudina (3TC) é transferida para o feto através da placenta. Estudos de reprodução com 3TC administrados por via oral foram realizadas em ratos e coelhos, com doses que produzem níveis plasmáticos até 35 vezes superiores da dose recomendadas para adultos com HIV e nenhuma evidência de

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

teratogenicidade foi observada. Evidência de letalidade embrionária foi observada em coelho, mas não houve nenhuma indicação desse efeito em rato.

A farmacocinética de lamivudina em gestantes foi semelhante à obtida após o parto e em mulheres adultas não gestantes. As concentrações de lamivudina foram em geral semelhantes em amostras séricas do cordão umbilical, maternas e neonatais. Em um subgrupo de pacientes que forneceram amostras de líquido amniótico após a ruptura natural das membranas, as concentrações de lamivudina no líquido amniótico variaram de 1,2 a 2,5 mcg/mL (150 mg duas vezes ao dia) e 2,1 a 5,2 mcg/mL (300 mg duas vezes ao dia) e foram em geral mais que duas vezes maior que os níveis séricos maternos. Além disso, outros 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.

Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Pelo fato de estudos de reprodução animal nem sempre prever a resposta humana, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser utilizado durante a gravidez somente se for realmente necessário.

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

Lactação
Recomenda-se que as mulheres infectadas com HIV-1, como regra geral, não amamentem para evitar a possível transmissão pós-natal do HIV-1. Estudos em ratos demonstraram que tenofovir e lamivudina são secretados no leite. Amostras de leite materno obtidas de cinco mães infectadas com HIV-1 na primeira semana pós-parto mostraram que o tenofovir é excretado no leite humano. A lamivudina também é excretada no leite humano. 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 3,3. 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. O impacto desta exposição em lactentes amamentados é desconhecido. Portanto, a relevância clínica da concentração sérica dos compostos mensurados nas mães é desconhecida.

Devido ao potencial de transmissão de HIV e o potencial para reações adversas graves em lactentes, **as mães devem ser orientadas a não amamentar se estiverem recebendo fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**.

Uso pediátrico
Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em pacientes pediátricos menores de 18 anos.

Idosos
Não há dados farmacocinéticos em pacientes com mais de 65 anos de idade. Em geral, deve-se ter cautela na administração do **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** em pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e a existência de doenças concomitantes ou outra terapêutica.

Insuficiência Hepática
Tenofovir: a farmacocinética do tenofovir após dose única de 300 mg foi estudada em pacientes não HIV com insuficiência hepática de moderada a grave. Não houve alteração substancial na farmacocinética do tenofovir em pacientes com insuficiência hepática comparado com pacientes normais. Não houve necessidade de alteração da dose tenofovir nos pacientes com insuficiência hepática.

Lamivudina: os dados obtidos em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave demonstram que a farmacocinética da lamivudina não é afetada de maneira significativa pelo comprometimento hepático.

Insuficiência Renal
Tenofovir: a farmacocinética do tenofovir é alterada em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com clearance de creatinina <50 mL/min ou com doença renal terminal que requer diálise, a $C_{máx}$ e a AUC 0-infinito do tenofovir foram aumentadas. Recomenda-se que o intervalo de doses do tenofovir seja modificado em pacientes com clearance de creatinina <50 mL/min ou em pacientes com doença renal terminal que requerem diálise.

Lamivudina: em pacientes com insuficiência renal, a concentração plasmática de lamivudina (área sob a curva- AUC) é aumentada devido à diminuição do clearance. A dosagem de lamivudina deverá ser reduzida para os pacientes com clearance da creatinina <50 mL/minuto. No entanto, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** é um comprimido revestido de dose fixa e que, portanto, não é possível ajuste de dose. Assim, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** não é recomendado para paciente com insuficiência renal (*clearanc*e de creatinina <50 mL/min) ou pacientes com doença renal em estágio terminal, necessitando de hemodiálise.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não foram realizados estudos de interação medicamentosa usando **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. Foram realizados estudos de interação medicamentosa com lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila, os componentes do **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**.

6.1 Didanosina
A administração concomitante de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** e didanosina deve ser feita com cautela e os pacientes que receberem esta combinação devem ser monitorados atentamente quanto a reações adversas associadas à didanosina. A administração de didanosina deve ser interrompida em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao componente.

Quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado com didanosina, a $C_{máx}$ e a AUC da didanosina administrada, seja na forma de revestimento entérico ou tamponada, aumentou significativamente. O mecanismo desta interação é desconhecido. Concentrações mais elevadas de didanosina podem potenciar reações adversas associadas à didanosina, inclusive pancreatite e

neuropatia. Observou-se a supressão da contagem de células $CD4^+$ em pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila com didanosina 400 mg todos os dias.
Em adultos com peso corporal >60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 250 mg quando administrada concomitantemente com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. Não há dados disponíveis que recomendem um ajuste de dose de didanosina para pacientes com peso corporal <60 kg. Quando coadministrado, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** e didanosina cápsula de revestimento entérico devem ser tomados com o paciente em jejum ou após uma refeição leve (<400 kcal, 20% de gordura). A coadministração de didanosina em formulação comprimido tamponado com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser feita com o paciente em jejum.

6.2 Inibidores de Protease do HIV-1
O atazanavir demonstrou aumentar as concentrações de tenofovir. O mecanismo desta interação é desconhecido. Os pacientes que receberem atazanavir e **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao tenofovir. A administração de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser interrompida em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao tenofovir.

Tenofovir reduz a AUC e C_{min} de atazanavir. Quando coadministrado com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**, recomenda-se que atazanavir 300 mg seja administrado com ritonavir 100 mg. Atazanavir sem ritonavir não deve ser coadministrado com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**.
Lopinavir/ritonavir, atazanavir coadministrado com ritonavir e darunavir coadministrado com ritonavir têm demonstrado aumentar as concentrações de tenofovir. O fumarato de tenofovir desoproxila é um substrato de glicoproteína-P (Pgp) e transportadores da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Quando o fumarato de tenofovir desoproxila é coadministrado com um inibidor desses transportadores, um aumento na absorção pode ser observado. Pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com com lopinavir/ritonavir, atazanavir potencializado com ritonavir ou darunavir potencializado com ritonavir devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila. O fumarato de tenofovir desoproxila deve ser descontinuado em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao mesmo.

6.3 Agentes antivirais para hepatite C
Foi demonstrado que a coadministração de fumarato de tenofovir desoproxila, um componente do **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina,** e ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta a exposição ao tenofovir.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, deve ser feito monitoramento para reações adversas associadas com o fumarato de tenofovir desoproxila.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir sem um inibidor de protease de HIV-1/ritonavir ou um inibidor de protease de HIV-1/combinação de cobicistate, deve ser feito monitoramento para reações adversas associadas com o fumarato de tenofovir desoproxila.
Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir e um inibidor de protease de HIV-1/ritonavir ou um inibidor de protease de HIV-1/combinação de cobicistate, considere um tratamento alternativo para HCV ou terapia antirretroviral, pois a segurança de concentrações elevadas de tenofovir neste contexto não foi estabelecida. Se a coadministração for necessária, monitore as reações adversas associadas com fumarato de tenofovir desoproxila.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

6.4 Drogas que afetam a função renal

Como o tenofovir é essencialmente eliminado pelos rins, a coadministração de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações séricas de tenofovir e/ou aumentar as concentrações de outros fármacos eliminados pelos rins. Alguns exemplos incluem, mas não se limitam ao cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglicosídeos (ex.: gentamicina) e altas doses ou diversos AINES. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações de lamivudina e/ou tenofovir. O fumarato de tenofovir desoproxila, um dos componentes de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**, não deve ser administrado em conjunto com adefovir dipivoxil no tratamento da hepatite B crônica.

6.5 Inibidores dos transportadores de cátions

A lamivudina, um componente do **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**, é predominantemente eliminada por secreção catiônica orgânica ativa. Deve-se considerar a possibilidade de interações com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando sua principal via de eliminação for secreção renal ativa através do sistema de transporte catiônico orgânico (por exemplo, trimetoprima). Não há dados disponíveis sobre interações com outras drogas que têm mecanismos de depuração renal semelhantes aos da lamivudina.

Trimetoprima 160 mg e sulfametoxazol 800 mg (TMP/SMX) uma vez ao dia demonstraram aumentar a exposição de lamivudina (AUC) em aproximadamente 40%. Não se recomenda qualquer alteração na dose de nenhum dos componentes, a menos que o paciente tenha alteração da função renal. Não há informações referentes ao efeito sobre a farmacocinética de lamivudina em doses maiores de TMP/SMX, como as usadas para tratar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Não há dados disponíveis referentes a interações com outros fármacos que tenham mecanismos de depuração renal semelhantes aos da lamivudina.

6.6 Entricitabina e Zalcitabina

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

A lamivudina e a zalcitabina podem inibir a fosforilação intracelular uma da outra. Portanto, o uso de lamivudina em combinação com zalcitabina não é recomendado.

6.7 Sorbitol

A co-administração de doses únicas de lamivudina e sorbitol resultou numa redução dependente da dose de sorbitol nas exposições à lamivudina. Quando possível, evitar o uso de medicamentos contendo sorbitol com lamivudina.

6.8 Zidovudina

Um aumento discreto na $C_{máx}$ da zidovudina (28%) foi observado quando 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. **Guarde-o em sua embalagem original.**
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é um comprimido revestido de cor branca a quase branca, oblongo e liso, sem odor característico.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** é de um comprimido uma vez ao dia, por via oral, com ou sem alimento.
Não é necessário ajuste de dose para pacientes com problemas renais cuja depuração de creatinina seja ≥50 mL/min. Nestes casos deve-se realizar o monitoramento de rotina da depuração de creatinina calculada e fósforo sérico para estes pacientes. Já para pacientes com depuração de creatinina <50 mL/min, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** não poderá ser prescrito por ser um comprimido de dose fixa, não sendo possível ajustar a dose.
A farmacocinética de tenofovir não foi avaliada em pacientes que não precisam de hemodiálise com depuração de creatinina <10 mL/min; portanto, não há recomendação de dose disponível para estes pacientes.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são apresentadas em outras seções do folheto informativo:

- Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose (Vide Advertências e Precauções)
- Exacerbações da hepatite pós-tratamento (Vide Advertências e Precauções)
- Reincidência ou piora de insuficiência renal (Vide Advertências e Precauções)
- Risco de descompensação hepática (Vide Advertências e Precauções)
- Reduções na Densidade Mineral Óssea (Vide Advertências e Precauções)
- Síndrome de reconstituição imunológica (Vide Advertências e Precauções)
- Redistribuição de gordura (Vide Advertências e Precauções)
- Pancreatite (Vide Advertências e Precauções)

Tenofovir + Lamivudina – Experiência em Ensaios Clínicos
Estudo 903 - reações adversas decorrentes do tratamento:

Em um estudo controlado comparativo duplo-cego (Estudo 903) em que 600 pacientes sem tratamento prévio receberam tenofovir (N=299) ou estavudina (N=301) em combinação com lamivudina e efavirenz por 144 semanas, as reações adversas mais comuns foram vertigem e eventos gastrointestinais leves a moderados.
Reações adversas leves (Grau 1) foram comuns, com uma incidência semelhante em ambos os grupos de tratamento e incluíram tontura, diarreia e náusea. Algumas reações adversas moderadas a graves decorrentes do tratamento estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas específicas decorrentes do tratamento[a] (Graus 2-4) relatadas em ≥5% em qualquer grupo de tratamento no Estudo 903 (0-144 semanas)

	fumarato de tenofovir desoproxila + 3TC + EFV	**d4T + 3TC + EFV**
	N=299	**N=301**

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

Corpo (Geral)		
Cefaleia	14%	17%
Dor	13%	12%
Febre	8%	7%
Dor abdominal	7%	12%
Dor nas costas	9%	8%
Astenia	6%	7%
Sistema digestivo		
Diarreia	11%	13%
Náuseas	8%	9%
Dispepsia	4%	5%
Vômitos	5%	9%
Distúrbios metabólicos		
Lipodistrofia[b]	1%	8%
Músculo-esquelético		
Artralgia	5%	7%
Mialgia	3%	5%
Sistema nervoso		
Depressão	11%	10%
Insônia	5%	8%
Tonturas	3%	6%
Neuropatia periférica[c]	1%	5%
Ansiedade	6%	6%
Respiratório		
Pneumonia	5%	5%
Pele e anexos		
Evento de erupção cutânea[d]	18%	12%

a. As frequências das reações adversas baseiam-se em todos os eventos adversos emergentes dos tratamentos, independentemente da relação com a droga em estudo.
b. Lipodistrofia é representada por uma variedade de eventos adversos descritos pelos investigadores e não uma síndrome definida por protocolo.
c. Neuropatia periférica inclui neurite periférica e neuropatia.
d. Evento de erupção cutânea inclui: erupção cutânea, prurido, erupção cutânea maculopapular, urticária, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea pustular.

Anomalias laboratoriais:
Com exceção das elevações de colesterol em jejum e triglicérides em jejum comuns no grupo que recebeu estavudina (40% e 9%), em comparação com tenofovir (19% e 1%), respectivamente, as anormalidades laboratoriais observadas no Estudo 903 ocorreram com frequência semelhante nos grupos de tratamento do tenofovir e estavudina. A Tabela 2 apresenta um resumo das anormalidades laboratoriais de Graus 3 e 4.

Tabela 2. Anormalidades laboratoriais de graus 3–4 relatadas em ≥1% dos pacientes tratados com tenofovir no Estudo 903 (0–144 semanas)

	fumarato de tenofovir desoproxila + 3TC + EFV	**d4T + 3TC + EFV**
	N=299	**N=301**

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

Qualquer alteração laboratorial de grau ≥ 3	36%	42%
Colesterol em jejum (>240 mg/dL)	19%	40%
Creatina quinase (M: >990 U/L; F: >845 U/L)	12%	12%
Amilase sérica (>175 U/l)	9%	8%
AST (M:>180 U/L; F:>170 U/L)	5%	7%
ALT (M: >215 U/L; F: >170 U/L)	4%	5%
Hematúria (>100 hemácias / campo de grande aumento)	7%	7%
Neutrófilos (<750/mm^3)	3%	1%
Triglicérides em jejum (>750 mg/dL)	1%	9%

Reduções na Densidade Mineral Óssea (DMO)
Nos pacientes infectados com HIV tratados com tenofovir no Estudo 903 até 144 semanas, foram observadas reduções na densidade mineral óssea (DMO) a partir do período basal na espinha lombar e no quadril em ambos os grupos de tratamento. Na 144ª semana, havia uma redução percentual média significativamente superior a partir do período basal na DMO na espinha lombar nos pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina + efavirenz em comparação com aqueles que receberam estavudina + lamivudina + efavirenz. As alterações na DMO no quadril foram semelhantes nos dois grupos de tratamento. Em ambos os grupos, a maior parte da redução na densidade mineral óssea ocorreu nas primeiras 24-48 semanas do estudo, e esta redução foi mantida ao longo das 144 semanas. Comparando-se os pacientes tratados com fumarato de tenofovir desoproxila e os pacientes do grupo comparador, 28% e 21%, respectivamente, perderam pelo menos 5% da DMO da espinha ou 7% da densidade mineral óssea do quadril. Foram relatadas fraturas clinicamente relevantes (excluindo dedos dos pés e das mãos) em quatro pacientes no grupo do fumarato de tenofovir desoproxila e seis no grupo comparador. Fumarato de tenofovir desoproxila foi associado a aumentos significativos nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina sérica específica dos ossos, osteocalcina sérica, C- telopeptídio sérico e N-telopeptídio urinário), sugerindo aumento da renovação óssea. Os níveis séricos do hormônio da paratireoide e de vitamina D 1, 25 também foram maiores nos pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila. No entanto, com exceção da fosfatase alcalina específica do osso, essas alterações resultaram em valores que permaneceram dentro da faixa normalidade.

Experiência pós-comercialização
Além dos eventos adversos relatados a partir de estudos clínicos, os seguintes eventos foram identificados durante o uso pós-aprovação do fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina. Por serem relatados voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, não é possível fazer estimativas de frequência. Estes eventos foram escolhidos para inclusão devido à combinação de sua gravidade, frequência de relato ou possível relação causal com fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

Tenofovir:
Distúrbios do sistema imunológico: reação alérgica.
Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hipofosfatemia, acidose lática, hipocaliemia.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dispneia.
Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, pancreatite, aumento da amilase.
Distúrbios renais e urinários: comprometimento ou insuficiência renal, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatia proximal, proteinúria, creatinina elevada, necrose tubular aguda, diabetes insipidus nefrogênico, poliúria, nefrite intersticial (inclusive casos agudos).
Distúrbios hepatobiliares: esteatose hepática, hepatite, elevação das enzimas hepáticas (geralmente AST, ALT, gama GT).
Distúrbios de tecido cutâneo e subcutâneo: erupção cutânea.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: rabdomiólise, osteomalacia (manifestada como ostealgia e que possa contribuir para fraturas), fraqueza muscular, miopatia.
Distúrbios gerais e condições no local de administração: astenia.

Lamivudina:
Corpo como um todo: redistribuição/acúmulo de gordura corporal.
Endócrino e metabólico: hiperglicemia e hiperdislipidemia.
Geral: fraqueza.
Hemático e linfático: anemia (inclusive aplasia pura de série vermelha e anemias graves que progridem com terapia), linfadenopatia, esplenomegalia.
Hepático e pancreático: acidose lática e esteatose hepática, pancreatite, exacerbação pós-tratamento da hepatite B (consulte Advertências e Precauções).
Hipersensibilidade: anafilaxia, urticária.
Musculoesquelético: fraqueza muscular, elevação da CPK, rabdomiólise.
Pele: alopecia, exantema, prurido.

As seguintes reações adversas, listadas sob as rubricas acima, podem ocorrer como consequência da tubulopatia renal proximal: rabdomiólise, osteomalácia, hipocalemia, fraqueza muscular, miopatia e hipofosfatemia.

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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Tenofovir: Há disponível limitada experiência clínica com doses maiores que a dose terapêutica de tenofovir 300 mg. No estudo 901, 600 mg de fumarato de tenofovir desoproxila foram administrados a oito pacientes durante 28 dias. Não foram relatadas reações adversas graves. Os efeitos de doses mais elevadas não são conhecidos. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto à evidência de toxicidade e tratamento de apoio padrão fornecido, conforme necessidade. O tenofovir é eficientemente eliminado através de hemodiálise, com um

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Após uma dose única de 300 mg de tenofovir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu cerca de 10% da dose administrada.

Lamivudina: Não existe um antídoto conhecido para a lamivudina. Foi relatado um caso de um adulto que ingeriu 6 g de lamivudina; não se observaram sinais ou sintomas clínicos e os exames hematológicos permaneceram normais. Foram relatados dois casos de superdosagem pediátrica. Um caso foi uma dose única de 7 mg/kg de lamivudina; o segundo caso envolveu a administração de 5 mg/kg de lamivudina duas vezes por dia durante 30 dias. Não se observaram quaisquer sinais ou sintomas clínicos em nenhum caso. Como uma quantidade insignificante de lamivudina foi eliminada por hemodiálise de 4 horas, diálise peritonial ambulatorial contínua e diálise peritonial automatizada, não se sabe se a hemodiálise contínua ofereceria benefício clínico em um evento de superdosagem da lamivudina. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado e tratamento de apoio padrão fornecido, conforme necessidade.

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

III - DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0135

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.

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina
Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina

APRESENTAÇÃO

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é apresentado em frascos com 30 comprimidos revestidos contendo 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila e 300 mg de lamivudina para administração oral.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Lamivudina..... 300 mg

Fumarato de tenofovir desoproxila..... 300 mg (equivalente a 245 mg de tenofovir desoproxila)

Excipientes: os comprimidos revestidos também possuem os seguintes ingredientes inativos: croscarmelose sódica, amido pré-gelatinizado, lactose monohidrata, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, opadry clear YS-1-7006 (hipromelose + macrogol) e dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina em combinação com outros agentes antirretrovirais é indicado para o tratamento de infecção por HIV-1 em adultos.

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é terapia de escolha para pacientes sem tratamento para AIDS e tuberculose, que deve ser iniciada em até oito semanas após o paciente iniciar o tratamento para tuberculose. Em pacientes que já tiveram tratamento prévio, o uso de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser orientado por exames laboratoriais e pelo histórico de tratamento. **Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** é um comprimido que possui uma associação em dose fixa da combinação de lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila. Ambos os componentes agem pela inibição da enzima transcriptase reversa.

Os seguintes fatores devem ser considerados ao iniciar uma terapia com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** para o tratamento de infecção por HIV-1:
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não deve ser utilizado em combinação com outros medicamentos que contenham lamivudina ou fumarato de tenofovir desoproxila. Não se recomenda utilizar **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** como componente de um programa de administração com três nucleosídeos. Em razão das semelhanças entre entricitabina e lamivudina, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** também não deve ser

coadministrado com produtos que contenham entricitabina. A lamivudina e a zalcitabina podem inibir a fosforilação intracelular uma da outra. Portanto, o uso de lamivudina em combinação com zalcitabina não é recomendado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A importância da combinação de fármacos no tratamento da AIDS tem sido muito estudada desde 1996, sendo que a combinação de dois ou mais compostos pode ser de extremo benefício para o paciente. Estes fármacos agem em diferentes locais de ação, diminuindo a dose individual de cada um deles, já que agem em sinergia, apresentando, portanto, menos eventos adversos, além de diminuir o desenvolvimento de possível resistência ao fármaco. (1)

Para controlar a infecção pelo HIV e a replicação viral no sistema imune e, consequentemente, a progressão da enfermidade, é necessário que a terapia antirretroviral consiga uma supressão viral máxima, com carga viral indetectável no plasma (viremia plasmática). Dessa forma, o regime terapêutico deve ser suficientemente potente para conseguir após 6 meses de início da terapia uma viremia plasmática indetectável, menor que 400 cópias/mL ou menos que 50 cópias/mL (utilizando técnicas laboratoriais mais avançadas). Conseguindo manter a supressão viral, ocorre a restauração do sistema imune. (2)

A eleição do tratamento em pacientes com HIV que nunca tenham recebido nenhuma intervenção é um dos momentos mais importantes para conseguir controlar a progressão da AIDS, já que neste momento inicial o tratamento possui uma eficácia maior. (3)

Em uma metanálise publicada, 7 estudos clínicos com adultos portadores de HIV, que nunca tinham recebido tratamento, foram avaliados. Foram incluídos nestes estudos um total de 3807 pacientes e apesar dos estudos se diferenciarem nos critérios de inclusão, os autores concluíram que a associação tenofovir com lamivudina foi a combinação que proporcionou melhores resultados. (3)

A associação lamivudina e tenofovir é ativa contra o vírus do HIV e HBV, não sendo indicada em pacientes sem indicação de terapias antirretrovirais, devido ao risco do desenvolvimento de resistência precoce ao HIV. Estudos utilizando os dois fármacos têm demonstrado uma importante queda na carga viral sérica, normalização das transaminases e melhora histológica. (4)

Em um estudo, para avaliar a eficácia desta associação, 21 pacientes co-infectados com HIV-HBV foram randomizados e receberam 300 mg de tenofovir ou 300 mg de lamivudina ou a associação lamivudina + tenofovir. O monitoramento dos pacientes foi realizado por 56 dias, sendo que todos os tratamentos foram efetivos em diminuir a replicação do HBV. O benefício da utilização da associação lamivudina e tenofovir é a diminuição do desenvolvimento da resistência viral. (5)

Em outro estudo, vinte pacientes co-infectados com vírus HIV e HBV, que já estavam recebendo lamivudina há 108 semanas, receberam 245 mg de tenofovir como parte de sua terapia antirretroviral, por 52 semanas, onde a HBV DNA polimerase foi monitorada para observar se não havia mutação viral associada à resistência de lamivudina. Uma diminuição significante foi observada na replicação viral do HBV e nos níveis de alanina aminotransferase. Tanto a lamivudina como o tenofovir foram bem tolerados. Desta forma, a utilização de tenofovir em adição a terapia antiviral, pode ser benéfica para diminuição da replicação do vírus HBV em pacientes com HIV, além de não provocar mutações virais resistentes. (6)

A associação de lamivudina + tenofovir é a terapia de escolha para pacientes virgens de tratamento com AIDS e tuberculose, que deve ser iniciada em até oito semanas após o paciente iniciar o tratamento para tuberculose. Para pacientes com infecção concomitante por HIV e

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

HBV, a associação lamivudina (300mg) e tenofovir (300mg) também é tratamento de escolha. (7)

Tanto a lamivudina (150mg duas vezes ao dia ou 300mg uma vez ao dia) como o tenofovir (300 mg uma vez ao dia) são fármacos aprovados para o tratamento de pacientes com infecção por HIV em combinação com outros agentes atiretrovirais. (8)

(1) CLERCQ E.D. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the Discovery of HIV. International Journal of Antimicrobial Agents, v. 33, p. 307-320, 2009.
(2) LLAVE et al.; Capítulo 32 – Principios generales del tratamiento antirretroviral, p. 385-402. Disponível em http://saei.org/hemero/libros/c32.pdf. Acesso em 06/11/2011
(3) PASCUET E. R.& CURRAN A. Papel actual de tenofovir em la clínica. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin., v.26 (supl.8), p. 45-54, 2008.
(4) FERREIRA M. S.; FOCACCIA R.; SANTOS E. B.; PAVAN M. H. P. Co-infecção HIV-VHB. BJID, v. 10 (Supl.1), p. 67-71, 2006.
(5) LEWIN et al.; Viral dynamics of hepatitis B virus (HBV) DNA in HIV-1-HBV coinfected individuals; similar effectiveness of lamivudine, tenofovir or combination therapy. Hepatology, v. 49(4), p. 1113-1121, 2009.
(6) NELSON et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. AIDS, v. 17, p. 7-10, 2003
(7) WHO – World Health Organization, Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach, 156 pg. 2010.
(8) FAUCI et al, Harrison Medicina Interna, Capítulo 182 – Doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana: AIDS e distúrbios relacionados. Editora McGrawHill, 17° edição, 2008.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Tenofovir: O fumarato de tenofovir desoproxila é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato. O fumarato de tenofovir desoproxila requer uma hidrólise inicial do diéster para conversão para tenofovir e subsequentes fosforilações por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato – metabólito ativo. O tenofovir difosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural, desoxiadenosina 5'-trifosfato e, após a incorporação no DNA, causa a terminação da cadeia do DNA. O tenofovir difosfato é um fraco inibidor das polimerases alfa e beta do DNA mamífero e da polimerase gama do DNA mitocondrial.

Atividade antiviral: Avaliou-se a atividade antiviral do tenofovir contra diversas cepas de HIV-1 em linhagens celulares linfoblastóides, em monócitos/macrófagos primários e em linfócitos do sangue periférico. A CE_{50} (concentração efetiva 50%) do tenofovir situou-se no intervalo de 0,04 µM e 8,5 µM. Em estudos de associação farmacológica do tenofovir com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), observaram-se efeitos aditivos e sinérgicos. O tenofovir demonstrou atividade antiviral em cultura de células contra os subtipos A, B, C, D, E, F, G, e O do HIV-1 (com valores de CE_{50} variando de 0,5 µM a 2,2 µM) e atividade específica contra cepas de HIV-2 (valores de CE_{50} variaram de 1,6 µM a 5,5 µM).

Lamivudina: A lamivudina é um análogo de nucleosídeo sintético. Em nível intracelular, a lamivudina é fosforilada ao seu metabólito ativo 5'-trifosfato, trifosfato de lamivudina (3TC-TP)

que apresenta uma meia vida intracelular de 16-19 horas. O principal mecanismo de ação do 3TC-TP é a inibição da transcriptase reversa (RT) através da terminação da cadeia de DNA após a incorporação do análogo de nucleotídeo. A lamivudina 5-trifosfato é um fraco inibidor das polimerases alfa e beta do DNA mamífero e da polimerase gama do DNA mitocondrial e também um fraco inibidor das atividades dependentes do RNA e do DNA da transcriptase reversa do HIV, com principal mecanismo de ação sendo o término da cadeia de transcriptase reversa do HIV. Foi demonstrado que a lamivudina atua de modo aditivo ou sinérgico com outros agentes anti-HIV.

A lamivudina não interfere no metabolismo dos desoxinucleotídeos celulares e exerce pouco efeito sobre o conteúdo de DNA das 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. Por conseguinte, a lamivudina possui, *in vitro*, um 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. Esta variante surge tanto *in vitro* quanto em pacientes infectados pelo HIV-1 tratados com terapia antirretroviral contendo 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.

Farmacocinética

Tenofovir

Após a administração oral em jejum de uma dose única de 300 mg de tenofovir a pacientes infectados com HIV-1, as concentrações séricas máximas do componente são alcançadas em 1,0 ± 0,4 hora. A ligação *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas é <0,7% e não depende da concentração em um intervalo de 0,01-25 µg/mL. Aproximadamente 70-80% da dose intravenosa de tenofovir são recuperados inalterados na urina. Tenofovir é eliminado por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma dose oral única de tenofovir, a meia-vida de eliminação terminal de tenofovir é de aproximadamente 17 horas.

Absorção: O fumarato de tenofovir desoproxila é uma pró-droga diéster, hidrossolúvel, do composto ativo tenofovir. A biodisponibilidade oral em jejum do tenofovir é de aproximadamente 25%. Após a administração oral em jejum de uma dose única de 300 mg a pacientes infectados com HIV-1, as concentrações plasmáticas máximas (Cmax) são atingidas em 1,0 ± 0,4 horas. Os valores da Cmax e da AUC são de 0,30 ± 0,09 µg/mL e 2,29 ± 0,69 µg·hr/mL, respectivamente.

A farmacocinética do tenofovir é proporcional à dose administrada, não sendo afetada pela administração repetida.

Efeitos dos alimentos na absorção oral: A administração de tenofovir após uma refeição hipercalórica (~700 a 1.000 kcal, contendo 40% a 50% de gorduras) aumenta a biodisponibilidade oral, com uma elevação da AUC0-infinito do tenofovir de aproximadamente 40% e da Cmax de aproximadamente 14%. Entretanto, a administração de tenofovir com uma refeição leve não teve um efeito significante na farmacocinética da droga quando comparada com a administração da droga em jejum. Os alimentos retardam em cerca de 1 hora o tempo até atingir a Cmax do fármaco. Os valores da Cmax e da AUC do tenofovir são de 0,33 ± 0,12 µg/mL e 3,32 ± 1,37 µg·hr/mL, após a múltipla administração pós-prandial de tenofovir 300 mg uma vez ao dia, quando o conteúdo da refeição não foi controlado.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

Distribuição: *In vitro*, a ligação do tenofovir às proteínas séricas ou plasmáticas humanas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respectivamente, no intervalo de concentração de 0,01 a 25 µg/mL. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 1,3 ± 0,6L/kg e 1,2 ± 0,4l/kg, após a administração endovenosa de 1,0 mg/kg e 3,0 mg/kg de tenofovir, respectivamente.
Metabolismo e eliminação: Estudos *in vitro* indicam que nem o tenofovir desoproxila nem o tenofovir são substratos para as enzimas do sistema CYP.
Após a administração IV de tenofovir, cerca de 70%-80% da dose são recuperados na urina como tenofovir inalterado no período de 72 horas. Após a administração oral da dose única de tenofovir, a meia vida de eliminação final do tenofovir é de aproximadamente 17 horas. Após a administração oral múltipla (pós-prandial) de tenofovir 300 mg uma vez ao dia, 32 ± 10% da dose administrada são recuperados na urina no período de 24 horas.
O tenofovir é excretado essencialmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Outros compostos que também são eliminados pelos rins podem competir com o tenofovir pela eliminação.

Lamivudina
Após a administração oral, a lamivudina é rapidamente absorvida e extensamente distribuída. Após administração oral de doses múltiplas de lamivudina 300 mg uma vez ao dia durante 7 dias a 60 voluntários saudáveis, a C_{max} em estado de equilíbrio ($C_{max,ss}$) era 2,04 ± 0,54 mcg/mL (± DP médio) e a AUC após 24 horas em estado de equilíbrio ($AUC_{24,ss}$) era 8,87 ± 1,83 mcg•h/mL. A ligação à proteína plasmática é baixa. Aproximadamente 70% de uma dose intravenosa de lamivudina são recuperados inalterados na urina. O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação menor. Em seres humanos, o único metabólito conhecido é o metabólito trans-sulfoxida (aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas).

Absorção: A lamivudina é bem absorvida a 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_{max}) para atingir a concentração sérica máxima (C_{max}) é de cerca de 1 hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em 2 doses, com intervalo de 12 horas), a C_{max} é da ordem de 1-1,9 mcg/mL. Não há necessidade de 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 observado um atraso do T_{max} e redução da C_{max} (redução de até 47%). A administração com uma refeição rica em gordura, em um estudo de biodisponibilidade de dose única, não produziu alteração na $AUC_{últ}$, AUC e C_{max} para lamivudina.

Distribuição: A partir de estudos com o medicamento por via intravenosa, foi constatado ser o volume médio de distribuição de 1,3L/kg e a meia-vida terminal média de eliminação de 5 a 7 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 2 a 4 horas após a administração oral foi de cerca de 0,12. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração ou a relação com qualquer eficácia clínica.
Metabolismo e eliminação: O clearance sistêmico médio da lamivudina é de aproximadamente 0,32L/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, lamivudina trifosfato intracelular, possui uma meia vida prolongada na célula (16 a 19 horas), comparada à meia vida da lamivudina plasmática (5 a 7 horas). Em 60 voluntários adultos sadios, 300mg de lamivudina administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a 150mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC_{24} e à C_{max} do trifosfato intracelular.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

A probabilidade de interação medicamentosa adversa entre a lamivudina e outros produtos medicinais é baixa devido ao seu metabolismo, à limitada ligação às proteínas plasmáticas e à eliminação quase total da droga por via renal na sua forma inalterada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

A segurança e eficácia de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina em pacientes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Coadministração com Produtos Relacionados: fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é um comprimido em dose fixa da combinação de lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila. **Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** não deve ser coadministrado com outros medicamentos que contenham lamivudina ou tenofovir. Em razão das semelhanças entre entricitabina e lamivudina, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** também não deve ser coadministrado com produtos que contenham entricitabina. Além disso, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** não deve ser utilizado em combinação com o adefovir dipivoxil.

5.2 Acidose lática/hepatomegalia grave com esteatose:

Foram relatados casos, inclusive fatais, de acidose lática e hepatomegalia grave com o uso de análogos de nucleosídeo isoladamente ou em combinação com outros antirretrovirais. A maioria desses casos foi com mulheres. A obesidade e a exposição prolongada ao nucleosídeo podem ser fatores de risco. Cuidados devem ser tomados ao se administrar análogos de nucleosídeo a qualquer paciente com fatores de risco conhecidos para doença hepática; porém, também foram relatados casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolver sinais clínicos ou laboratoriais de acidose lática ou hepatotoxicidade evidente (que pode incluir hepatomegalia com esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas de transaminase).

5.3 Exacerbação aguda grave de hepatite B em pacientes co-infectados com HIV-1 e VHB

Exacerbações da hepatite pós-tratamento: Recomenda-se que todos os pacientes com HIV sejam testados quanto à presença do vírus da hepatite B (VHB) antes de iniciar a terapia antirretroviral. **Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** não é indicado para o tratamento de infecção crônica por VHB e a segurança e a eficácia de lamivudina + fumarato de tenofovir desoproxila não foram estabelecidas em pacientes coinfectados com VHB e HIV. Devido ao risco de desenvolvimento de resistência ao HIV-1, em pacientes coinfectados com HIV-1 e VHB, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina s**omente deve ser usado como parte de um programa de combinação antirretroviral adequado. Foram relatadas exacerbações agudas graves da hepatite B nos pacientes após a interrupção de lamivudina ou fumarato de tenofovir desoproxila. A função hepática deve ser atentamente monitorada com acompanhamento clínico e laboratorial por pelo menos vários meses em pacientes coinfectados com HIV e VHB os quais interromperem a administração de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. Se for adequado, pode-se justificar a retomada da terapia anti-hepatite B. Em pacientes com doença ou cirrose hepática avançada, a interrupção do tratamento com medicamento anti-hepatite B não é recomendada, já que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode levar a uma descompensação hepática.

5.4 Reincidência ou piora de insuficiência renal: O tenofovir é eliminado principalmente pelos rins. Houve o relato de insuficiência renal, inclusive casos de insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi (dano tubular renal com hipofosfatemia grave), em associação com o uso

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

de fumarato de tenofovir desoproxila. Recomenda-se calcular a depuração de creatinina em todos os pacientes antes do início da terapia e conforme considerado clinicamente adequado durante a terapia com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. Deve-se fazer o monitoramento de rotina da depuração de creatinina e fósforo sérico e dosagem de glicose e proteína na urina nos pacientes com risco de insuficiência renal e antes do início de um tratamento com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina.**

Evite **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** com uso recente ou concomitante de um agente nefrotóxico (ex.: AINES). Casos de insuficiência renal aguda após o início de doses elevadas ou múltiplos AINEs foram relatadas em pacientes infectados pelo HIV com fatores de risco para disfunção renal que pareciam estáveis. Alguns pacientes necessitaram de internação e terapia renal substitutiva. Alternativas aos AINEs devem ser consideradas, se necessário, em pacientes com risco de disfunção renal.

Piora ou dor óssea persistente, dor nas extremidades, fraturas e / ou dor muscular ou fraqueza pode ser manifestações de tubulopatia renal proximal e uma avaliação da função renal deve ser realizada nesses pacientes.

5.5 Risco de descompensação hepática no uso com programas à base de interferon e ribavirina: Estudos *in vitro* mostraram que a ribavirina pode reduzir a fosforilação de análogos de nucleosídeo de pirimidina, tais como a lamivudina, componente presente no **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. Embora não tenha sido observada qualquer evidência de interação farmacocinética ou farmacodinâmica (ou seja, perda de supressão virológica do HIV/VHC) quando ribavirina foi coadministrada com lamivudina em pacientes coinfectados com HIV-1/VHC, ocorreu descompensação hepática (às vezes fatal) em pacientes coinfectados com HIV/VHC que receberam terapia antirretroviral de combinação para HIV e interferon alfa com ou sem ribavirina. Os pacientes que receberam interferon alfa com ou sem ribavirina e **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** devem ser atentamente monitorados quanto a toxicidades associadas ao tratamento, especialmente descompensação hepática. A descontinuação do tratamento com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser considerada como clinicamente adequada. Também devem ser consideradas redução de dose ou a interrupção do interferon alfa, ribavirina ou ambos se for observada piora das toxicidades clínicas, inclusive descompensação hepática (ou seja, Childs Pugh >6).

5.6 Efeitos ósseos

Reduções na Densidade Mineral Óssea (DMO):

Em ensaios clínicos em adultos infectados pelo HIV-1, o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) foi associado a reduções ligeiramente maiores na DMO e a aumentos dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, sugerindo um aumento da renovação óssea em relação aos comparadores. Os níveis séricos de hormônio da paratireoide e 1,25 níveis de vitamina D também foram maiores em indivíduos que receberam TDF. Não são conhecidos os efeitos das alterações associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila sobre a densidade mineral óssea e dos marcadores bioquímicos sobre a saúde óssea de longo prazo e o risco de fratura futura.

Defeito na mineralização óssea

Foram relatados casos de osteomalácia (associada à tubulopatia renal proximal) manifestados como dor óssea ou dor nas extremidades e que podem contribuir para fraturas, foram relatados em associação com o uso de fumarato de tenofovir desoproxila. Artralgias e dore ou fraqueza muscular também foram relatados em casos de tubulopatia renal proximal. Hipofosfatemia e osteomalácia secundária a tubulopatia renal proximal deve ser considerada em doentes com risco de disfunção renal que apresentam piora ou sintomas ósseos ou musculares persistentes durante o tratamento com tenofovir (TDF), um dos componentes de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. O monitoramento da densidade mineral óssea deve ser considerado

para pacientes infectados com HIV-1 com histórico de fratura óssea patológica ou com risco de osteopenia. Embora o efeito da suplementação com cálcio e vitamina D não tenha sido estudado, essa suplementação pode ser benéfica para todos os pacientes. Se houver suspeita de anomalias ósseas, deve-se obter a consulta apropriada.

5.7 Síndrome da Reconstituição Imune (SRI): A SRI foi relatada em pacientes infectados pelo HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo lamivudina e tenofovir. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, os pacientes cujo sistema imunológico responde ao tratamento, podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas assintomática ou residuais (tais como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, ou tuberculose), que pode necessitar de avaliação adicional e tratamento.
Os distúrbios autoimunes (como a doença de Graves, a polimiosite e a síndrome de Guillain-Barré) também foram relatados no cenário de reconstituição imune, no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

5.8 Redistribuição de gordura: Nos pacientes que receberam terapia antirretroviral, foram relatados casos de redistribuição/acúmulo de gordura corporal, incluindo obesidade central, acúmulo de gordura na região dorsocervical (corcova de búfalo), definhamento periférico, definhamento facial, intumescência dos seios e aparência de paciente com síndrome de *Cushing*. O mecanismo e as consequências de longo prazo destes eventos são atualmente desconhecidos. A relação causal não foi estabelecida.

5.9 Falha virológica precoce: Estudos clínicos em pacientes infectados com HIV demonstraram que determinadas terapias que contêm somente três inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (NRTIs) em geral são menos eficazes do que terapias com três fármacos contendo dois NRTIs em combinação com um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo ou um inibidor da protease do HIV-1. Em particular, houve relatos de uma alta taxa de falha virológica e de surgimento de resistência em estágio inicial em pacientes com HIV quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi combinado com lamivudina e abacavir bem como com lamivudina e didanosina em terapia de administração uma vez ao dia. Por conseguinte, os regimes triplos de nucleósidos devem ser utilizados com precaução. Monitore cuidadosamente e considere a modificação do tratamento.

5.10 Pancreatite: foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com lamivudina, um componente de **fumarato de tenofovir desoproxila + 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 **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Este medicamento contém LACTOSE.
Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade.

Tenofovir
Estudos de toxicologia em ratos, cães e macacos, causou toxicidade óssea quando expostos (baseados nas AUCs) a níveis maiores ou iguais a 6 vezes que os observados em humanos. Em macacos, a toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalácia. A osteomalácia observada em macacos pareceu ser reversível com a redução da dose ou interrupção do uso do tenofovir. Em ratos e cães, a toxicidade óssea se manifestou com uma redução da densidade mineral. O(s) mecanismo(s) da toxicidade óssea subjacente é (são) desconhecido(s). Evidências de toxicidade renal foram observadas em 4 espécies animais. Elevação da creatinina sérica, uréia, glicosúria,

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

proteinúria, fosfatúria e/ou calciúria e redução do fosfato sérico foram observados em graus variados nesses animais. Essas toxicidades foram observadas quando expostos (baseado nas AUCs) a concentrações de 2 a 20 vezes maiores que as observadas em humanos. A relação entre as anormalidades renais, particularmente a fosfatúria e a toxicidade óssea não é conhecida.

Estudos de longo prazo em ratos e camundongos para avaliação da carcinogenicidade oral do fumarato de tenofovir desoproxila foram feitos sob exposições de aproximadamente 16 vezes (camundongos) e 5 vezes (ratos) em relação aos níveis observados em humanos na dose terapêutica para a infecção pelo HIV-1. Na dose mais alta, em camundongas, adenomas hepáticos aumentaram quando submetidos à exposição 16 vezes à de humanos. Em ratos, o estudo foi negativo para achados carcinogênicos sob exposições de até 5 vezes às observadas em humanos na dose terapêutica.
O fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se mutagênico no ensaio do linfoma, em camundongos, in vitro e negativo em teste de mutagenicidade bacteriana in vitro (teste de Ames). Em um ensaio in vivo de micronúcleos, o fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se negativo quando administrado em camundongos.
Não se registraram efeitos sobre a fertilidade, o acasalamento ou o desenvolvimento embrionário precoce, após a administração do fumarato de tenofovir desoproxila a ratos em dose equivalente a 10 vezes a dose humana baseada em comparações de superfícies corpóreas, por 28 dias pré-acasalamento e para ratas por 15 dias pré-acasalamento até o dia 7 de gestação. Observou-se, contudo, uma alteração do ciclo do cio nas fêmeas.

Lamivudina
Os resultados dos estudos de carcinogenicidade de lamivudina oral a longo prazo em ratos e camundongos não mostraram qualquer potencial carcinogênico. A lamivudina também não foi mutagênica e genotóxica.

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 $C_{máx}$).

População especial de pacientes
Gravidez
Tenofovir: Foram feitos estudos de reprodução em ratos e coelhos em dose até 14 e 19 vezes a dose humana com base em comparações da área da superfície corporal. Tais estudos não revelaram qualquer evidência de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto causado pelo tenofovir. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Categoria de risco B: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Lamivudina: Estudos em ratas grávidas mostraram que a lamivudina (3TC) é transferida para o feto através da placenta. Estudos de reprodução com 3TC administrados por via oral foram realizadas em ratos e coelhos, com doses que produzem níveis plasmáticos até 35 vezes superiores da dose recomendadas para adultos com HIV e nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada. Evidência de letalidade embrionária foi observada em coelho, mas não houve nenhuma indicação desse efeito em rato.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

A farmacocinética de lamivudina em gestantes foi semelhante à obtida após o parto e em mulheres adultas não gestantes. As concentrações de lamivudina foram em geral semelhantes em amostras séricas do cordão umbilical, maternas e neonatais. Em um subgrupo de pacientes que forneceram amostras de líquido amniótico após a ruptura natural das membranas, as concentrações de lamivudina no líquido amniótico variaram de 1,2 a 2,5 mcg/mL (150 mg duas vezes ao dia) e 2,1 a 5,2 mcg/mL (300 mg duas vezes ao dia) e foram em geral mais que duas vezes maior que os níveis séricos maternos. Além disso, outros 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.

Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Pelo fato de estudos de reprodução animal nem sempre prever a resposta humana, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser utilizado durante a gravidez somente se for realmente necessário.

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

Lactação

Recomenda-se que as mulheres infectadas com HIV-1, como regra geral, não amamentem para evitar a possível transmissão pós-natal do HIV-1. Estudos em ratos demonstraram que tenofovir e lamivudina são secretados no leite. Amostras de leite materno obtidas de cinco mães infectadas com HIV-1 na primeira semana pós-parto mostraram que o tenofovir é excretado no leite humano. A lamivudina também é excretada no leite humano. 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 3,3. 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. O impacto desta exposição em lactentes amamentados é desconhecido. Portanto, a relevância clínica da concentração sérica dos compostos mensurados nas mães é desconhecida.

Devido ao potencial de transmissão de HIV e o potencial para reações adversas graves em lactentes, **as mães devem ser orientadas a não amamentar se estiverem recebendo fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**.

Uso pediátrico

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em pacientes pediátricos menores de 18 anos.

Idosos

Não há dados farmacocinéticos em pacientes com mais de 65 anos de idade. Em geral, deve-se ter cautela na administração do **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** em pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e a existência de doenças concomitantes ou outra terapêutica.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

Insuficiência Hepática

Tenofovir: a farmacocinética do tenofovir após dose única de 300 mg foi estudada em pacientes não HIV com insuficiência hepática de moderada a grave. Não houve alteração substancial na farmacocinética do tenofovir em pacientes com insuficiência hepática comparado com pacientes normais. Não houve necessidade de alteração da dose tenofovir nos pacientes com insuficiência hepática.

Lamivudina: os dados obtidos em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave demonstram que a farmacocinética da lamivudina não é afetada de maneira significativa pelo comprometimento hepático.

Insuficiência Renal

Tenofovir: a farmacocinética do tenofovir é alterada em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com clearance de creatinina <50 mL/min ou com doença renal terminal que requer diálise, a $C_{máx}$ e a AUC 0-infinito do tenofovir foram aumentadas. Recomenda-se que o intervalo de doses do tenofovir seja modificado em pacientes com clearance de creatinina <50 mL/min ou em pacientes com doença renal terminal que requerem diálise.

Lamivudina: em pacientes com insuficiência renal, a concentração plasmática de lamivudina (área sob a curva- AUC) é aumentada devido à diminuição do clearance. A dosagem de lamivudina deverá ser reduzida para os pacientes com clearance da creatinina <50 mL/minuto. No entanto, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** é um comprimido revestido de dose fixa e que, portanto, não é possível ajuste de dose. Assim, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** não é recomendado para paciente com insuficiência renal (*clearanc*e de creatinina <50 mL/min) ou pacientes com doença renal em estágio terminal, necessitando de hemodiálise.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa usando **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. Foram realizados estudos de interação medicamentosa com lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila, os componentes do **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**.

6.1 Didanosina

A administração concomitante de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** e didanosina deve ser feita com cautela e os pacientes que receberem esta combinação devem ser monitorados atentamente quanto a reações adversas associadas à didanosina. A administração de didanosina deve ser interrompida em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao componente.

Quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado com didanosina, a $C_{máx}$ e a AUC da didanosina administrada, seja na forma de revestimento entérico ou tamponada, aumentou significativamente. O mecanismo desta interação é desconhecido. Concentrações mais elevadas de didanosina podem potenciar reações adversas associadas à didanosina, inclusive pancreatite e neuropatia. Observou-se a supressão da contagem de células $CD4^+$ em pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila com didanosina 400 mg todos os dias.
Em adultos com peso corporal >60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 250 mg quando administrada concomitantemente com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**. Não há dados disponíveis que recomendem um ajuste de dose de didanosina para pacientes com peso corporal <60 kg. Quando coadministrado, **fumarato de tenofovir**

desoproxila + lamivudina e didanosina cápsula de revestimento entérico devem ser tomados com o paciente em jejum ou após uma refeição leve (<400 kcal, 20% de gordura). A coadministração de didanosina em formulação comprimido tamponado com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser feita com o paciente em jejum.

6.2 Inibidores de Protease do HIV-1

O atazanavir demonstrou aumentar as concentrações de tenofovir. O mecanismo desta interação é desconhecido. Os pacientes que receberem atazanavir e **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao tenofovir. A administração de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** deve ser interrompida em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao tenofovir.

Tenofovir reduz a AUC e C_{min} de atazanavir. Quando coadministrado com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**, recomenda-se que atazanavir 300 mg seja administrado com ritonavir 100 mg. Atazanavir sem ritonavir não deve ser coadministrado com **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**.

Lopinavir/ritonavir, atazanavir coadministrado com ritonavir e darunavir coadministrado com ritonavir têm demonstrado aumentar as concentrações de tenofovir. O fumarato de tenofovir desoproxila é um substrato de glicoproteína-P (Pgp) e transportadores da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Quando o fumarato de tenofovir desoproxila é coadministrado com um inibidor desses transportadores, um aumento na absorção pode ser observado. Pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com com lopinavir/ritonavir, atazanavir potencializado com ritonavir ou darunavir potencializado com ritonavir devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila. O fumarato de tenofovir desoproxila deve ser descontinuado em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao mesmo.

6.3 Agentes antivirais para hepatite C

Foi demonstrado que a coadministração de fumarato de tenofovir desoproxila, um componente do **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina,** e ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta a exposição ao tenofovir.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, deve ser feito monitoramento para reações adversas associadas com o fumarato de tenofovir desoproxila.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir sem um inibidor de protease de HIV-1/ritonavir ou um inibidor de protease de HIV-1/combinação de cobicistate, deve ser feito monitoramento para reações adversas associadas com o fumarato de tenofovir desoproxila.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir e um inibidor de protease de HIV-1/ritonavir ou um inibidor de protease de HIV-1/combinação de cobicistate, considere um tratamento alternativo para HCV ou terapia antirretroviral, pois a segurança de concentrações elevadas de tenofovir neste contexto não foi estabelecida. Se a coadministração for necessária, monitore as reações adversas associadas com fumarato de tenofovir desoproxila.

6.4 Drogas que afetam a função renal

Como o tenofovir é essencialmente eliminado pelos rins, a coadministração de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações séricas de tenofovir e/ou aumentar as concentrações de outros fármacos eliminados pelos rins. Alguns exemplos incluem, mas não se limitam ao cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir,

aminoglicosídeos (ex.: gentamicina) e altas doses ou diversos AINES. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações de lamivudina e/ou tenofovir. O fumarato de tenofovir desoproxila, um dos componentes de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**, não deve ser administrado em conjunto com adefovir dipivoxil no tratamento da hepatite B crônica.

6.5 Inibidores dos transportadores de cátions

A lamivudina, um componente do **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina**, é predominantemente eliminada por secreção catiônica orgânica ativa. Deve-se considerar a possibilidade de interações com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando sua principal via de eliminação for secreção renal ativa através do sistema de transporte catiônico orgânico (por exemplo, trimetoprima). Não há dados disponíveis sobre interações com outras drogas que têm mecanismos de depuração renal semelhantes aos da lamivudina.

Trimetoprima 160 mg e sulfametoxazol 800 mg (TMP/SMX) uma vez ao dia demonstraram aumentar a exposição de lamivudina (AUC) em aproximadamente 40%. Não se recomenda qualquer alteração na dose de nenhum dos componentes, a menos que o paciente tenha alteração da função renal. Não há informações referentes ao efeito sobre a farmacocinética de lamivudina em doses maiores de TMP/SMX, como as usadas para tratar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Não há dados disponíveis referentes a interações com outros fármacos que tenham mecanismos de depuração renal semelhantes aos da lamivudina.

6.6 Entricitabina e Zalcitabina

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

A lamivudina e a zalcitabina podem inibir a fosforilação intracelular uma da outra. Portanto, o uso de lamivudina em combinação com zalcitabina não é recomendado.

6.7 Sorbitol

A co-administração de doses únicas de lamivudina e sorbitol resultou numa redução dependente da dose de sorbitol nas exposições à lamivudina. Quando possível, evitar o uso de medicamentos contendo sorbitol com lamivudina.

6.8 Zidovudina

Um aumento discreto na $C_{máx}$ da zidovudina (28%) foi observado quando 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

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

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é um comprimido revestido de cor branca a quase branca, oblongo e liso, sem odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** é de um comprimido uma vez ao dia, por via oral, com ou sem alimento.

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com problemas renais cuja depuração de creatinina seja ≥50 mL/min. Nestes casos deve-se realizar o monitoramento de rotina da depuração de creatinina calculada e fósforo sérico para estes pacientes. Já para pacientes com depuração de creatinina <50 mL/min, **fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina** não poderá ser prescrito por ser um comprimido de dose fixa, não sendo possível ajustar a dose.

A farmacocinética de tenofovir não foi avaliada em pacientes que não precisam de hemodiálise com depuração de creatinina <10 mL/min; portanto, não há recomendação de dose disponível para estes pacientes.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são apresentadas em outras seções do folheto informativo:

- Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose (Vide Advertências e Precauções)
- Exacerbações da hepatite pós-tratamento (Vide Advertências e Precauções)
- Reincidência ou piora de insuficiência renal (Vide Advertências e Precauções)
- Risco de descompensação hepática (Vide Advertências e Precauções)
- Reduções na Densidade Mineral Óssea (Vide Advertências e Precauções)
- Síndrome de reconstituição imunológica (Vide Advertências e Precauções)
- Redistribuição de gordura (Vide Advertências e Precauções)
- Pancreatite (Vide Advertências e Precauções)

Tenofovir + Lamivudina – Experiência em Ensaios Clínicos

Estudo 903 - reações adversas decorrentes do tratamento:

Em um estudo controlado comparativo duplo-cego (Estudo 903) em que 600 pacientes sem tratamento prévio receberam tenofovir (N=299) ou estavudina (N=301) em combinação com lamivudina e efavirenz por 144 semanas, as reações adversas mais comuns foram vertigem e eventos gastrointestinais leves a moderados.

Reações adversas leves (Grau 1) foram comuns, com uma incidência semelhante em ambos os grupos de tratamento e incluíram tontura, diarreia e náusea. Algumas reações adversas moderadas a graves decorrentes do tratamento estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas específicas decorrentes do tratamento[a] (Graus 2-4) relatadas em ≥5% em qualquer grupo de tratamento no Estudo 903 (0-144 semanas)

	fumarato de tenofovir desoproxila + 3TC + EFV	**d4T + 3TC + EFV**
	N=299	**N=301**
Corpo (Geral)		
Cefaleia	14%	17%
Dor	13%	12%
Febre	8%	7%
Dor abdominal	7%	12%
Dor nas costas	9%	8%
Astenia	6%	7%

Sistema digestivo		
Diarreia	11%	13%
Náuseas	8%	9%
Dispepsia	4%	5%
Vômitos	5%	9%
Distúrbios metabólicos		
Lipodistrofia[b]	1%	8%
Músculo-esquelético		
Artralgia	5%	7%
Mialgia	3%	5%
Sistema nervoso		
Depressão	11%	10%
Insônia	5%	8%
Tonturas	3%	6%
Neuropatia periférica[c]	1%	5%
Ansiedade	6%	6%
Respiratório		
Pneumonia	5%	5%
Pele e anexos		
Evento de erupção cutânea[d]	18%	12%

e. As frequências das reações adversas baseiam-se em todos os eventos adversos emergentes dos tratamentos, independentemente da relação com a droga em estudo.
f. Lipodistrofia é representada por uma variedade de eventos adversos descritos pelos investigadores e não uma síndrome definida por protocolo.
g. Neuropatia periférica inclui neurite periférica e neuropatia.
h. Evento de erupção cutânea inclui: erupção cutânea, prurido, erupção cutânea maculopapular, urticária, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea pustular.

Anomalias laboratoriais:
Com exceção das elevações de colesterol em jejum e triglicérides em jejum comuns no grupo que recebeu estavudina (40% e 9%), em comparação com tenofovir (19% e 1%), respectivamente, as anormalidades laboratoriais observadas no Estudo 903 ocorreram com frequência semelhante nos grupos de tratamento do tenofovir e estavudina. A Tabela 2 apresenta um resumo das anormalidades laboratoriais de Graus 3 e 4.

Tabela 2. Anormalidades laboratoriais de graus 3–4 relatadas em ≥1% dos pacientes tratados com tenofovir no Estudo 903 (0–144 semanas)

	fumarato de tenofovir desoproxila + 3TC + EFV	**d4T + 3TC + EFV**
	N=299	**N=301**
Qualquer alteração laboratorial de grau ≥ 3	36%	42%
Colesterol em jejum (>240 mg/dL)	19%	40%
Creatina quinase (M: >990 U/L; F: >845 U/L)	12%	12%
Amilase sérica (>175 U/l)	9%	8%

AST (M:>180 U/L; F:>170 U/L)	5%	7%
ALT (M: >215 U/L; F: >170 U/L)	4%	5%
Hematúria (>100 hemácias / campo de grande aumento)	7%	7%
Neutrófilos (<750/mm^3)	3%	1%
Triglicérides em jejum (>750 mg/dL)	1%	9%

Reduções na Densidade Mineral Óssea (DMO)
Nos pacientes infectados com HIV tratados com tenofovir no Estudo 903 até 144 semanas, foram observadas reduções na densidade mineral óssea (DMO) a partir do período basal na espinha lombar e no quadril em ambos os grupos de tratamento. Na 144ª semana, havia uma redução percentual média significativamente superior a partir do período basal na DMO na espinha lombar nos pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina + efavirenz em comparação com aqueles que receberam estavudina + lamivudina + efavirenz. As alterações na DMO no quadril foram semelhantes nos dois grupos de tratamento. Em ambos os grupos, a maior parte da redução na densidade mineral óssea ocorreu nas primeiras 24-48 semanas do estudo, e esta redução foi mantida ao longo das 144 semanas. Comparando-se os pacientes tratados com fumarato de tenofovir desoproxila e os pacientes do grupo comparador, 28% e 21%, respectivamente, perderam pelo menos 5% da DMO da espinha ou 7% da densidade mineral óssea do quadril. Foram relatadas fraturas clinicamente relevantes (excluindo dedos dos pés e das mãos) em quatro pacientes no grupo do fumarato de tenofovir desoproxila e seis no grupo comparador. Fumarato de tenofovir desoproxila foi associado a aumentos significativos nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina sérica específica dos ossos, osteocalcina sérica, C- telopeptídio sérico e N-telopeptídio urinário), sugerindo aumento da renovação óssea. Os níveis séricos do hormônio da paratireoide e de vitamina D 1, 25 também foram maiores nos pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila. No entanto, com exceção da fosfatase alcalina específica do osso, essas alterações resultaram em valores que permaneceram dentro da faixa normalidade.

Experiência pós-comercialização
Além dos eventos adversos relatados a partir de estudos clínicos, os seguintes eventos foram identificados durante o uso pós-aprovação do fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina. Por serem relatados voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, não é possível fazer estimativas de frequência. Estes eventos foram escolhidos para inclusão devido à combinação de sua gravidade, frequência de relato ou possível relação causal com fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina.

Tenofovir:
Distúrbios do sistema imunológico: reação alérgica.
Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hipofosfatemia, acidose lática, hipocaliemia.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dispneia.
Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, pancreatite, aumento da amilase.
Distúrbios renais e urinários: comprometimento ou insuficiência renal, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatia proximal, proteinúria,

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

creatinina elevada, necrose tubular aguda, diabetes insipidus nefrogênico, poliúria, nefrite intersticial (inclusive casos agudos).
Distúrbios hepatobiliares: esteatose hepática, hepatite, elevação das enzimas hepáticas (geralmente AST, ALT, gama GT).
Distúrbios de tecido cutâneo e subcutâneo: erupção cutânea.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: rabdomiólise, osteomalacia (manifestada como ostealgia e que possa contribuir para fraturas), fraqueza muscular, miopatia.
Distúrbios gerais e condições no local de administração: astenia.

Lamivudina:
Corpo como um todo: redistribuição/acúmulo de gordura corporal.
Endócrino e metabólico: hiperglicemia e hiperdislipidemia.
Geral: fraqueza.
Hemático e linfático: anemia (inclusive aplasia pura de série vermelha e anemias graves que progridem com terapia), linfadenopatia, esplenomegalia.
Hepático e pancreático: acidose lática e esteatose hepática, pancreatite, exacerbação pós-tratamento da hepatite B (consulte Advertências e Precauções).
Hipersensibilidade: anafilaxia, urticária.
Musculoesquelético: fraqueza muscular, elevação da CPK, rabdomiólise.
Pele: alopecia, exantema, prurido.

As seguintes reações adversas, listadas sob as rubricas acima, podem ocorrer como consequência da tubulopatia renal proximal: rabdomiólise, osteomalácia, hipocalemia, fraqueza muscular, miopatia e hipofosfatemia.

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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Tenofovir: Há disponível limitada experiência clínica com doses maiores que a dose terapêutica de tenofovir 300 mg. No estudo 901, 600 mg de fumarato de tenofovir desoproxila foram administrados a oito pacientes durante 28 dias. Não foram relatadas reações adversas graves. Os efeitos de doses mais elevadas não são conhecidos. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto à evidência de toxicidade e tratamento de apoio padrão fornecido, conforme necessidade. O tenofovir é eficientemente eliminado através de hemodiálise, com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Após uma dose única de 300 mg de tenofovir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu cerca de 10% da dose administrada.

Lamivudina: Não existe um antídoto conhecido para a lamivudina. Foi relatado um caso de um adulto que ingeriu 6 g de lamivudina; não se observaram sinais ou sintomas clínicos e os exames hematológicos permaneceram normais. Foram relatados dois casos de superdosagem pediátrica. Um caso foi uma dose única de 7 mg/kg de lamivudina; o segundo caso envolveu a administração de 5 mg/kg de lamivudina duas vezes por dia durante 30 dias. Não se observaram

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

quaisquer sinais ou sintomas clínicos em nenhum caso. Como uma quantidade insignificante de lamivudina foi eliminada por hemodiálise de 4 horas, diálise peritonial ambulatorial contínua e diálise peritonial automatizada, não se sabe se a hemodiálise contínua ofereceria benefício clínico em um evento de superdosagem da lamivudina. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado e tratamento de apoio padrão fornecido, conforme necessidade.

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

III - DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0135

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:
Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S. A.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91,
Jardim São Paulo - Taboão da Serra - SP

Embalado 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.

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/11/2014	----------	10459- GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	----------	----------	----------	----------	----------	----------	300 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
24/08/2016	----------	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	0996152146	10459- GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	05/11/2014	Dizeres Legais.	VP/VPS	300 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
02/09/2016	----------	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2016	2215424168	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2016	Dizeres Legais.	VP/VPS	300 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
22/11/2016	----------	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2016	2251093161	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2016	Dizeres Legais.	VP/VPS	300 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
19/12/2016	----------	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2016	2513738167	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2016	Dizeres Legais.	VP/VPS	300 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
29/11/2017	----------	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2016	2618264165	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2016	Dizeres Legais.	VPS	300 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
19/12/2017	----------	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração	29/11/2017	2245022170	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração	29/11/2017	Dizeres Legais	VP/VPS	300 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

		de Texto de Bula – RDC 60/12			de Texto de Bula – RDC 60/12				300 MG+300 MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30 300 MG+ 300 MG COM REV CX 35 FR PLAS OPC X 30
09/03/2018	----------	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2017	2303255/17-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2017	COMPOSIÇÃO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 300 MG+300 MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30 300 MG+ 300 MG COM REV CX 35 FR PLAS OPC X 30
14/08/2019	----------	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2018	0187189/18-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2018	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS	VPS	300 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 300 MG + 300 MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30 300 MG + 300 MG COM REV CX 35 FR PLAS OPC X 30
04/05/2021	----------	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2019	1983518193	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS LEGAIS	VPS	300 MG + 300 MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30