

Epivir® lamivudina



I) Identificação do medicamento

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações comercializadas

Comprimidos

Epivir® 150 mg Comprimidos - Frascos contendo 60 comprimidos.

Composição

Cada comprimido contém:

lamivudina 150 mg

Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, polietileno glicol e polissorbato 80 q.s.p..... 1 comprimido

Uso adulto e pediátrico

II) Informações ao paciente

1. Como este medicamento funciona?

Epivir® pertence a um grupo de medicamentos antivirais, também conhecidos como antiretrovirais, chamados de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN). São usados para tratar infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Epivir® reduz a quantidade do vírus HIV no seu corpo, mantendo-o em níveis baixos. Epivir® também aumenta a contagem de células CD₄. Estas células CD₄ são um dos tipos de glóbulos brancos do sangue, e desempenham um importante papel na defesa e manutenção do sistema imune, e no combate às infecções. Epivir® demonstrou reduzir bastante o risco de progressão da doença provocada pelo HIV. A resposta ao tratamento, porém, varia conforme o paciente. Seu médico irá monitorar a eficiência do seu tratamento.

2. Por que este medicamento foi indicado?

Epivir® é usado na terapia combinada antiretroviral, para o tratamento de infecções por HIV em adultos e crianças.

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações

Não use este medicamento caso você seja alérgico à lamivudina ou a qualquer um dos componentes de Epivir® (veja em Composição).

Gravidez e Lactação

Existem dados limitados sobre a segurança de Epivir® na gravidez humana. Se você está grávida, ou planejando ficar grávida logo, ou se você está amamentando, por favor, informe seu médico antes de usar este medicamento.

Para bebês e crianças expostos a ITRNs, durante a gravidez ou no parto, pequenos aumentos temporários dos níveis sanguíneos de uma substância chamada lactato, têm sido observados. Adicionalmente, têm havido relatos raros de doenças que afetam o sistema nervoso, como desenvolvimento retardado e convulsões. De uma forma geral, em crianças cujas mães usaram ITRNs durante a gravidez, é provável que o benefício da redução das chances de se infectar com o HIV, seja maior do que o risco de sofrer efeitos colaterais.

É importante ponderar cuidadosamente, o benefício de se usar Epivir® durante a gravidez, contra a possibilidade de efeitos adversos na criança antes ou depois do nascimento. Seu médico irá discutir estes riscos com você.

Categoria "D" de risco na gravidez.

É recomendado que, quando possível, mulheres infectadas com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do HIV. As substâncias ativas de Epivir® são encontradas no leite materno, portanto, mulheres que estejam usando Epivir®, não devem amamentar suas crianças.

Advertências e Precauções

O tratamento com Epivir® não demonstrou reduzir o risco de transmissão do HIV por contato sexual ou transfusão de sangue. Você deve continuar a tomar as devidas precauções para prevenir isto.

Você precisará tomar Epivir® todo dia. Este medicamento lhe ajuda a controlar sua condição, e retarda o progresso da doença, mas não é uma cura para a infecção por HIV. Você pode continuar a desenvolver outras infecções e outros males associados a doença pelo HIV. Você deve visitar seu médico regularmente.

Discuta o uso de Epivir® com seu médico caso tenha problemas nos rins. A dose padrão de Epivir® pode ter que ser reduzida.

Inflamação do pâncreas (pancreatite) tem sido observada em alguns pacientes recebendo Epivir®. Entretanto, ainda não está claro se isto é devido ao tratamento com o medicamento ou à doença provocada pelo HIV. Os sintomas são dores abdominais, náusea e vômito. Se você desenvolver estes sintomas deve avisar seu médico.

A classe de medicamentos a qual pertence Epivir®, ITRNs, pode causar uma condição chamada acidose láctica (excesso de ácido láctico no seu sangue), junto com o aumento do fígado. Este efeito colateral raro, porém sério, tem ocasionalmente sido fatal. Acidose láctica ocorre mais freqüentemente em mulheres. Seu médico estará lhe monitorando regularmente enquanto estiver usando Epivir®.

Redistribuição, acúmulo, ou perda de gordura corpórea pode ocorrer em pacientes recebendo a combinação da terapia antiretroviral. Consulte seu médico caso perceba mudanças na sua gordura corporal.

Se você tem uma infecção crônica de hepatite B, você não deve interromper o tratamento sem orientação do seu médico, pois poderá ter uma recorrência de sua hepatite. Essa recorrência poderá ser mais grave se você tiver uma doença séria no fígado

Interações medicamentosas

É importante você avisar seu médico sobre outros medicamentos que esteja usando. Outros medicamentos podem afetar a ação de Epivir®, ou Epivir® pode afetar ação de outros medicamentos de forma negativa. Epivir® não deve ser administrado junto com zalcitabina.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico, pode ser perigoso para sua saúde.

4. Como devo usar este medicamento?

Aspecto Físico

Epivir® Comprimidos é apresentado em frascos contendo 60 comprimidos. Eles são comprimidos brancos, em forma de diamante.

Modo de uso

Use sempre Epivir® exatamente como seu médico lhe receitou. Engula o comprimido de Epivir® inteiro com água ou outra bebida. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem comida.

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade

A dose recomendada de Epivir® é de 300mg ao dia, administrando-se 150 mg (1 comprimido), duas vezes ao dia, a cada 12 horas, ou dois comprimidos uma vez ao dia .

Crianças de 3 meses a 12 anos de idade

A dose recomendada de Epivir® é de 4 mg/kg, duas vezes ao dia, até no máximo 300 mg ao dia. Para doses abaixo de 150 mg, recomenda-se o uso de Epivir® Solução Oral.

Crianças com menos de 3 meses de idade

Os dados limitados são insuficientes para recomendar doses específicas (ver Propriedades Farmacocinéticas) .

Uma formulação líquida está disponível para pacientes incapazes de ingerir comprimidos.

Se você tem problemas nos rins, sua dose pode ser alterada. Por favor, siga as instruções de seu médico.

Se você esquecer uma dose, não se preocupe. Tome-a assim que se lembrar e então continue como antes.

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

O tratamento com Epivir® não previne o risco de transmissão pelo contato sexual ou contaminação sanguínea. As precauções apropriadas devem continuar sendo tomadas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

Como todo medicamento, Epivir® pode causar efeitos colaterais. Durante o tratamento da infecção por HIV, nem sempre é possível determinar se alguns efeitos indesejados são causados por Epivir®, por outros medicamentos que você esteja usando ao mesmo tempo, ou pela doença provocada pelo HIV. Por esta razão, é muito importante que você mantenha seu médico informado sobre qualquer mudança na sua saúde. Não se alarme com esta lista de efeitos colaterais, você pode não tê-los.

Náuseas, vômitos, dor estomacal, diarreia, inflamação do pâncreas (pode ser a causa destes sintomas).

Dores de cabeça, dormência, sensação de formigamento ou sensação de fraqueza nas pernas.

Febre, cansaço, sensação generalizada de mal-estar, erupções cutâneas (manchas vermelhas e placas pelo corpo, coceira), queda de cabelo.

Dores nas juntas, distúrbios musculares incluindo relatos raros de ruptura do tecido muscular.

Anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos no sangue) neutropenia (baixa contagem de glóbulos brancos no sangue) e redução nas plaquetas (componentes do sangue importantes para coagulação do sangue) têm sido reportados. Se a produção de seus glóbulos vermelhos diminuir, você pode sentir sintomas como cansaço e dificuldade para respirar. A redução de seus glóbulos brancos no sangue, pode torná-lo mais suscetível a infecções. Se você estiver com a contagem de plaquetas baixa, poderá notar que você apresenta hematomas (manchas roxas) mais facilmente.

Aumento em certas enzimas do fígado.

Mudanças na distribuição da gordura corporal. Isto pode incluir perda de gordura nas pernas, braços e face, aumento da gordura na cintura e outros órgãos internos, aumento das mamas, crescimento da camada de gordura na região da nuca.

Mudanças na concentração de gorduras e açúcar no sangue.

Se você quiser avisar sobre qualquer efeito colateral que lhe ocorra, enquanto faz uso de Epivir®, mesmo que não esteja listado aqui, fale com seu médico ou farmacêutico.

6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?

A ingestão acidental de grande quantidade de Epivir®, dificilmente lhe causará problemas graves. Entretanto, você deve consultar seu médico ou farmacêutico, o mais rápido possível.

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

Manter o medicamento na embalagem original. Os comprimidos devem ser conservados em temperatura entre 15°C e 30°C.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) Informações técnicas aos profissionais de saúde

1. Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: análogos de nucleosídeos.

A lamivudina é um potente inibidor seletivo da replicação do HIV-1 e HIV-2 *in vitro*. É também ativo contra isolados clínicos de HIV resistentes ao **Retrovir®**(zidovudina). A lamivudina é metabolizada intracelularmente ao 5'-trifosfato, a molécula ativa, a qual apresenta uma meia-vida intracelular de 16-19 horas. A lamivudina 5'-trifosfato é 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, sobretudo a zidovudina, inibindo a replicação do HIV em cultura celular.

A lamivudina não interfere no metabolismo dos desoxinucleotídeos celulares e exerce pouco efeito sobre o conteúdo de ADN 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 anti-retroviral 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.

A resistência cruzada conferida pela transcriptase reversa do M184V é limitada à classe de agentes anti-retrovirais inibidores de nucleosídeos. A zidovudina e a estavudina mantêm sua atividade anti-retroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém sua atividade anti-retroviral contra HIV-1 resistente à lamivudina, abrigando somente a mutação do M184V. O M184V TR mutante apresenta uma suscetibilidade à didanosina e zalcitabina 4 vezes menor; a significância clínica destas descobertas ainda é desconhecida. Os testes de sensibilidade *in vitro* ainda não foram padronizados e os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos.

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

Uma redução da sensibilidade *in vitro* à lamivudina tem sido relatada em vírus isolados de pacientes que receberam terapia com Epivir®. Além disso, há evidências de estudos clínicos de que o Epivir® (lamivudina) mais Retrovir® (zidovudina) retardam o aparecimento de vírus isolados resistentes à zidovudina em indivíduos que não receberam terapia anti-retroviral prévia.

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

Terapias anti-retrovirais múltiplas contendo lamivudina têm demonstrado efetividade tanto em pacientes que nunca receberam terapia anti-retroviral, como naqueles que apresentam o vírus contendo mutações do M184V.

A relação entre a suscetibilidade do HIV *in vitro* à lamivudina e a resposta clínica à terapia ainda se encontra em fase de investigação.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção

A lamivudina é bem absorvida a nível gastrointestinal 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%).

Distribuição

A partir de estudos com o medicamento por via intravenosa, foi constatado ser o volume médio de distribuição de 1,3 l/kg e a meia-vida terminal média de eliminação de 5 a 7 horas. A lamivudina exhibe 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 0,32 l/h/kg, com *clearance* predominantemente renal (> 70%) através de secreção tubular ativa (sistema de transporte catiônico orgânico), porém com pouco metabolismo hepático (< 10%).

A molécula ativa, 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 saudáveis, o Epivir® 300mg administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, ao Epivir® 150mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC_{24} e à C_{max} do trifosfato intracelular.

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

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, a concentração plasmática 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 (Ver Posologia).

Farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática

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.

Farmacocinética em crianças

De uma forma geral, a farmacocinética em crianças é semelhante a dos adultos. Entretanto, a biodisponibilidade absoluta (aproximadamente 55-65%) é reduzida em crianças menores de 12 anos de idade. Além disso, o *clearance* é aumentado em crianças muito novas e diminui com a idade, aproximando-se dos valores de referência para os adultos por volta dos 12 anos de idade. Por esta razão, recomenda-se uma dose maior para pacientes pediátricos entre 3 meses e 12 anos de idade (8 mg/kg/dia), o que irá proporcionar uma exposição comparável à dose recomendada para adultos (150 mg, duas vezes ao dia).

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

Farmacocinética em idosos

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

Farmacocinética durante a gravidez

A farmacocinética da lamivudina é similar a de mulheres adultas não-grávidas. Em humanos, de acordo com a transmissão passiva da lamivudina através da placenta, a concentração plasmática de lamivudina no recém-nascido é similar à da mãe e a do soro do cordão umbilical no parto.

Profilaxia pós-exposição

Diretrizes reconhecidas internacionalmente (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA - Junho de 1998) recomendam que uma combinação de **RETROVIR®** e Epivir® deve ser administrada rapidamente (dentro de 1 a 2 horas) após exposição acidental com sangue infectado por HIV (por exemplo, perfuração com agulha). Em casos de maior risco de infecção, deve ser incluído neste tratamento um inibidor da protease. É recomendável que a profilaxia anti-retroviral seja mantida por quatro semanas. Nenhum estudo clínico controlado foi realizado em outros casos de profilaxia após exposição e dados que apoiem esta indicação são limitados. A soroconversão pode ocorrer apesar do tratamento imediato com agentes anti-retrovirais.

2. Resultados de eficácia

Epivir® reduziu em 50% a dosagem sérica do RNA-HIV1 em 75% dos pacientes quando usado isoladamente, e em 94% dos pacientes quando em combinação com a zidovudina.¹

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

3. Indicações

Epivir® está indicado para o tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em associação a outros agentes anti-retrovirais, em adultos e crianças.

4. Contra indicações

O uso de Epivir® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à lamivudina ou a qualquer componente da fórmula.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Manter o medicamento na embalagem original. Os comprimidos devem ser conservados abaixo de 30°C.

6. Posologia

A terapia com o Epivir® deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças infectados pelo vírus HIV.

O Epivir® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade

A dose recomendada de Epivir® é de 300mg ao dia, administrando-se 150 mg (1 comprimido), duas vezes ao dia, ou dois comprimidos uma vez ao dia.

Crianças de 3 meses a 12 anos de idade

A dose recomendada de Epivir® é de 4 mg/kg, duas vezes ao dia, até no máximo 300 mg ao dia. Para doses abaixo de 150 mg, recomenda-se o uso de Epivir® Solução Oral.

Crianças com menos de 3 meses de idade

Os dados limitados são insuficientes para recomendar doses específicas (ver Propriedades Farmacocinéticas) .

Pacientes com comprometimento renal

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

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

Para doses abaixo de 150 mg é recomendado o uso de solução oral.

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

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

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

Clearance de creatinina (mL/min)	Primeira dose	Dose de manutenção	Intervalo
30 até < 50	4 mg/kg	4 mg/kg	uma vez ao dia
15 até < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg	uma vez ao dia
5 até < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg	uma vez ao dia
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg	uma vez ao dia

Pacientes com comprometimento hepático

Não se faz necessário ajuste de dose em pacientes portadores de disfunção hepática grave e moderada, exceto se esta estiver acompanhada de comprometimento renal (ver Propriedades Farmacocinéticas).

Idosos

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

7. Advertências

Epivir® não é recomendado para o uso como monoterapia.

Os pacientes diabéticos devem levar em consideração que a dose de solução oral, para adultos, contém 3 g de sacarose.

É importante avisar aos pacientes que ainda não foi comprovado que a terapia anti-retroviral atual, incluindo o Epivir®, tem a propriedade de prevenir o risco de transmissão do HIV através de contato sexual ou de contaminação por sangue. É necessário continuar seguindo as precauções apropriadas.

Os pacientes tratados com Epivir® ou recebendo qualquer outra terapia anti-retroviral podem, mesmo assim, adquirir infecções oportunistas e apresentar outras complicações da infecção por HIV, razão pela qual devem ser mantidos sob rigorosa observação clínica por médicos experientes no tratamento de pacientes com doenças associadas ao HIV.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, a concentração plasmática de lamivudina (AUC) é aumentada devido à diminuição do *clearance*. Portanto, a dose deverá ser ajustada (Ver Posologia).

Pancreatite

Foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com Epivir®. Entretanto, não se sabe ao certo se o desenvolvimento de pancreatite é devido 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, náusea e vômitos ou apresentar níveis elevados de marcadores bioquímicos. Deve-se suspender o uso do Epivir® até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Acidose lática/hepatomegalia grave com esteatose

Foram relatados casos de acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose (incluindo casos fatais) com o uso de anti-retrovirais análogos de nucleosídeos, isolados ou em combinação, incluindo a lamivudina, no tratamento da infecção pelo HIV. A maioria dos casos ocorreu em mulheres. Sintomas clínicos que podem ser indicativos do desenvolvimento de acidose lática incluem fraqueza generalizada, anorexia e perda súbita de peso, sintomas gastrointestinais e respiratórios (dispnéia e taquipnéia). Deve-se ter cuidado ao administrar Epivir® a qualquer paciente, especialmente àqueles que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com Epivir® deve ser suspenso em qualquer paciente que apresentar sintomas clínicos ou achados laboratoriais sugestivos de acidose lática ou hepatotoxicidade (que deve incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevação acentuada de transaminase).

Redistribuição de gordura

Redistribuição/acúmulo de gordura, incluindo obesidade central, aumento da camada de gordura dorsocervical ("buffalo hump"), perda de gordura periférica e facial, aumento das mamas, elevação dos níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea têm sido observados, tanto separadamente como juntos, em alguns pacientes recebendo terapia antiretroviral (ver Reações adversas).

Apesar de todos os membros das classes de medicamentos inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo estarem sendo associados com um ou mais destes eventos adversos específicos, associados a uma síndrome normalmente conhecida como lipodistrofia, dados indicam que existem diferenças nos riscos entre os membros individuais das respectivas classes terapêuticas. Em adição, a síndrome lipodistrófica tem uma etiologia multifatorial, como por ex., o status da doença pelo HIV, idade avançada e duração do tratamento antiretroviral, todos desempenhando um importante papel, possivelmente sinérgico.

As conseqüências a longo prazo destes eventos adversos são atualmente desconhecidos.

O exame clínico deve incluir avaliação para sinais físicos de redistribuição de gordura. Devem ser consideradas a quantificação dos lipídeos séricos e glicose sanguínea. Distúrbios lipídicos devem ser cuidados como clinicamente apropriado.

Síndrome de Reconstituição Imune

Em pacientes infectados por HIV com deficiência imune severa na ocasião do início do tratamento anti-retroviral (TAR), uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais pode surgir e causar problemas médicos graves ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do TAR. Exemplos relevantes são a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios têm de ser avaliados sem demora e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário.

Gravidez e lactação:

Existem poucos dados disponíveis sobre a segurança do uso da lamivudina durante a gravidez. Estudos em humanos demonstraram que a lamivudina atravessa a placenta. Embora os estudos de reprodução em animais nem sempre forneçam uma previsão da resposta que irá ocorrer em seres humanos, os achados em coelhos sugerem um risco potencial de letalidade precoce do embrião.

Têm havido relatos de elevações moderadas e transitórias nos níveis de lactato, que pode ser devido à disfunção mitocondrial, em neonatos e crianças expostos *in utero* ou pós-parto a inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRNs). A relevância clínica de elevações transitórias no lactato sérico é desconhecida. Têm havido também relatos raros de desenvolvimento retardado, ataques epiléticos e outras doenças neurológicas. Entretanto, uma relação causal entre estes eventos e a exposição a ITRNs *in utero* ou pós-parto, não foi estabelecida. Estes achados não afetam as recomendações correntes para o uso da terapia antiretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

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

Alguns profissionais de saúde recomendam que as mulheres infectadas pelo vírus HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do HIV. Após a administração oral, a lamivudina foi eliminada no leite materno humano em concentrações semelhantes às encontradas no soro (1 a 8 µg/mL). Uma vez que a lamivudina e o vírus HIV passam para o leite materno, recomenda-se que as mães em tratamento com Epivir® não amamentem seus filhos.

Categoria de risco na gravidez "D".

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não foi realizado nenhum estudo para investigar o efeito da lamivudina sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Além disso, com base na farmacologia do medicamento, é impossível prever qualquer efeito prejudicial sobre essas atividades. No entanto, deve-se levar em conta as condições clínicas do paciente e o perfil de efeitos adversos do Epivir® quando se pretende estabelecer a capacidade do indivíduo tratado com Epivir® de dirigir veículos ou operar máquinas.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças com menos de 3 meses de idade

Os dados limitados são insuficientes para recomendar doses específicas (ver Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes idosos

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

Pacientes co-infectados com o vírus da Hepatite B

Estudos clínicos e o uso comercial de Epivir® têm demonstrado que alguns pacientes portadores de hepatite B crônica podem demonstrar evidências clínicas ou laboratoriais de recorrência da hepatite, com a descontinuação do uso de Epivir®, que podem ter conseqüências mais sérias em pacientes portadores de doenças hepáticas descompensadas. Se o uso de Epivir® for descontinuado em pacientes co-infectados pelos vírus HIV e VHB, deve ser levada em consideração a monitoração periódica da função hepática e da replicação viral do VHB.

9. Interações medicamentosas

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

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

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

Zidovudina: um aumento discreto na C_{max} da zidovudina (28%) foi observado quando administrada em associação à lamivudina. Entretanto, a área sob a curva não foi significativamente alterada. A zidovudina não exerce também qualquer efeito sobre a farmacocinética da lamivudina (ver Características farmacológicas).

Trimetoprima/sulfametoxazol: a administração de trimetoprima/sulfametoxazol, 160 mg/800 mg, aumentou a concentração da lamivudina em aproximadamente 40%, devido ao componente trimetoprima. No entanto, a menos que o paciente tenha alteração da função renal, nenhum ajuste de dosagem da lamivudina é necessário (ver Posologia). A lamivudina não exerce nenhum efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima nem do sulfametoxazol. Os efeitos da associação da lamivudina com doses maiores de trimetoprima /sulfametoxazol para o tratamento da pneumonia pelo *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) e toxoplasmose não foram estudados.

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

10. Reações adversas a medicamentos

Os efeitos adversos abaixo relacionados foram relatados durante o tratamento da infecção pelo HIV com o uso de Epivir® como monoterapia ou associado a outros anti-retrovirais. Ainda não está esclarecido se estes estão diretamente relacionados com a droga ou se são resultados da própria doença subjacente.

A seguinte convenção foi utilizada para classificar as reações adversas: muito comum (>1/10), comum (>1/100, <1/10), incomum (>1/1.000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000) muito raro (<1/10.000).

Distúrbio no sistema linfático e sanguíneo

Incomum: neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Muito raro: aplasia de células vermelhas.

Distúrbio do metabolismo e nutrição

Comum: hiperlactemia

Raro: acidose láctica (veja em Advertências)

Redistribuição/acúmulo de gordura corporal. (veja em Advertências).

A incidência deste evento é dependente de múltiplos fatores, incluindo a combinação particular das drogas antiretrovirais.

Distúrbio do sistema nervoso

Comum: dor de cabeça.

Muito raro: parestesia, neuropatia periférica tem sido relatada, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta.

Distúrbio gastrointestinal

Comum: náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia.

Raro: pancreatite, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta, e aumento na concentração de amilase sérica.

Distúrbio hepatobiliar

Incomum: aumento transitório da concentração plasmática de enzimas hepáticas (TGP, TGO)

Distúrbio na pele e tecidos subcutâneos

Comum: *rash*, alopecia

Desordens músculo-esquelética e tecidos conjuntivos

Comum: artralgia, desordens musculares.

Raro: rabdomiólise

Distúrbios gerais

Comum: fadiga, febre, mal estar.

11. Superdose

Existem dados limitados sobre as conseqüências da ingestão de superdosagens em humanos. Não ocorreu nenhum caso fatal e os pacientes se recuperaram. Nenhum sinal ou sintoma específico foi identificado durante a superdosagem.

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

12. Armazenagem

Manter o medicamento na embalagem original. Os comprimidos devem ser conservados em temperatura entre 15°C e 30°C.

IV) Dizeres legais

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited - Ware - Inglaterra

Embalado e distribuído por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

MS: 1.0107.0236

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ: 5522

BL_epivi_com_GCT_09_IPI_01_v4.doc

**Serviço de Atendimento
ao Consumidor
0800 701 22 33
Discagem Direta Gratuita**