

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lamivudina Farmoz 100 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lamivudina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos rosa, em forma de cápsula, biconvexos com gravação "37" numa das faces do comprimido e "I" na outra.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Lamivudina Farmoz está indicado no tratamento da hepatite crónica B em adultos com:

- doença hepática compensada com evidência de replicação vírica ativa, níveis séricos elevados e persistentes de alaninaminotransferase (ALT) e evidência histológica de inflamação hepática ativa e/ou fibrose. O início do tratamento com lamivudina deve ser considerado apenas quando o uso de um agente antivírico alternativo com uma barreira genética à resistência mais elevada não estiver disponível ou não for apropriado (ver secção 5.1).

- doença hepática descompensada em combinação com um segundo agente sem resistência cruzada à lamivudina (ver secção 4.2).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Lamivudina Farmoz deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da hepatite B crónica.

#### Posologia

##### Adultos

A dose recomendada de Lamivudina Farmoz é de 100 mg uma vez por dia.

Em doentes com doença hepática descompensada, a lamivudina deve ser sempre utilizada em combinação com um segundo agente, sem resistência cruzada com a lamivudina, para reduzir o risco de resistência e para assegurar uma rápida supressão vírica.

#### Duração do tratamento

A duração ótima do tratamento é desconhecida.

- Em doentes com hepatite B crónica (HBC) com AgHBe positivos sem cirrose, o tratamento deverá ser administrado, pelo menos, 6-12 meses após a seroconversão AgHBe (perda de AgHBe e ADN VHB com deteção de AchBe) ser confirmada, para limitar o risco de recidiva virológica ou até seroconversão AgHBs ou até haver perda de eficácia (ver secção 4.4). Os níveis séricos de ALT e de ADN VHB devem ser monitorizados regularmente após descontinuação do tratamento para detetar recidivas virológicas tardias.

- Em doentes com HBC com AgHBe negativos (mutantes pré-core), sem cirrose, o tratamento deve ser administrado pelo menos até à seroconversão HB ou até haver evidência de perda de eficácia. Com tratamento prolongado, são recomendadas reavaliações regulares para confirmar que a continuação da terapêutica selecionada permanece adequada para o doente.

- Não se recomenda a interrupção do tratamento em doentes com doença hepática descompensada ou cirrose e em doentes sujeitos a transplante hepático (ver secção 5.1).

Caso se interrompa o tratamento com lamivudina, os doentes devem ser monitorizados periodicamente para deteção de hepatite recorrente (ver secção 4.4).

#### Resistência clínica

Em doentes com HBC com AgHBe positivos ou negativos, o desenvolvimento da mutação YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) do VHB pode resultar numa diminuição da resposta terapêutica à lamivudina, demonstrada por um aumento nos níveis do ADN VHB e da ALT, relativamente aos níveis prévios obtidos no decurso do tratamento. Com o objetivo de reduzir o risco de resistência em doentes a tomar lamivudina em monoterapia, deve ser considerada uma mudança para ou a adição de um fármaco alternativo sem resistência cruzada com a lamivudina com base nas orientações terapêuticas, se os valores séricos de ADN VHB permanecerem detetáveis às 24 semanas ou para além desse período (ver secção 5.1).

Para o tratamento de doentes que estejam coinfectados pelo VIH e que estejam a receber ou esteja planeado virem a receber tratamento com lamivudina ou com a combinação lamivudina-zidovudina, a dose de lamivudina prescrita para a infeção pelo VIH (normalmente 150 mg/duas vezes por dia em combinação com outros antirretrovíricos) deve ser mantida.

#### Populações especiais

##### Compromisso renal

As concentrações séricas de lamivudina (AUC) estão aumentadas em doentes com compromisso renal moderado a grave devido à diminuição da depuração renal. Portanto a dose deverá ser reduzida em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/minuto. Quando são necessárias doses inferiores a 100 mg deverão ser utilizadas formulações de lamivudina em solução oral (ver Tabela 1 abaixo).

Tabela 1: Dose de Lamivudina Farmoz em doentes com diminuição da depuração renal.

Depuração da creatinina (ml/min)	Primeira dose	Dose de manutenção Uma vez por dia
30 a <50	100 mg	50 mg
15 a <30	100 mg	25 mg
5 a <15	35 mg	15 mg
<5	35 mg	10 mg

Dados disponíveis de doentes submetidos a hemodiálise intermitente (diálise inferior ou igual a 4 horas, 2-3 vezes por semana), indicam que, após a redução inicial da dose de lamivudina relativa à depuração da creatinina do doente, não são necessários ajustes de dose adicionais, enquanto em tratamento de diálise.

#### Compromisso hepático

Os dados obtidos em doentes com compromisso hepático, incluindo aqueles com doença hepática terminal a aguardar transplante, mostram que a farmacocinética da lamivudina não é significativamente afetada pela disfunção hepática. Com base nestes dados, não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático, a menos que seja acompanhado por compromisso renal.

#### Idosos

Em doentes idosos, o envelhecimento normal com o declínio renal que o acompanha, não tem efeito clinicamente significativo na exposição à lamivudina, exceto em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia da lamivudina em lactentes, crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.4 e 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Modo de administração

Via oral.

Lamivudina Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Exacerbações da hepatite

##### Exacerbações durante o tratamento

Exacerbações espontâneas na hepatite B crónica são relativamente comuns e são caracterizadas por aumentos transitórios da ALT sérica. Após o início da terapêutica antirretrovírica, os níveis séricos de ALT podem aumentar em alguns doentes, à medida que os níveis séricos de ADN VHB diminuem. Em doentes com doença de fígado compensada, estes aumentos do ALT sérico não são geralmente

acompanhados por aumentos das concentrações da bilirrubina sérica ou sinais de descompensação hepática.

Em terapêutica prolongada, foram identificadas sub-populações de VHB com sensibilidade reduzida à lamivudina (mutação YMDD do VHB). Em alguns doentes o desenvolvimento da mutação YMDD do VHB pode conduzir a exacerbação da hepatite, detetada primariamente pela elevação do nível sérico de ALT e reaparecimento do ADN VHB (ver secção 4.2). Em doentes que tiveram mutação YMDD do VHB, deve ser considerada uma mudança para ou a adição de um fármaco alternativo sem resistência cruzada com a lamivudina com base nas orientações terapêuticas (ver secção 5.1).

#### Exacerbações após descontinuação do tratamento

Foi observada exacerbação aguda da hepatite em doentes que descontinuaram a terapêutica para a hepatite B e que é normalmente detetada através de elevações da ALT sérica e reemergência de ADN VHB. Em ensaios controlados de fase III com seguimento de doentes sem tratamento ativo, a incidência de elevações ALT pós-tratamento (mais de 3x a linha basal) foi mais elevada nos doentes tratados com lamivudina (21%) quando comparada aos que recebiam placebo (8%). Contudo, a proporção de doentes que tiveram elevações pós-tratamento associadas a elevações de bilirrubina foi baixa e semelhante em ambos os braços (ver tabela 3 na secção 5.1). Para os doentes tratados com lamivudina, a maioria das elevações séricas de ALT no pós-tratamento ocorreu entre as semanas 8 e 12 após o tratamento. A maioria dos acontecimentos ocorridos foram autolimitados, no entanto, foram observadas algumas ocorrências fatais. Se Lamivudina Farmoz for descontinuado, os doentes devem ser monitorizados periodicamente, quer clinicamente, quer por realização de testes séricos de avaliação da função hepática (níveis de ALT e bilirrubina), durante pelo menos quatro meses, e após este período conforme clinicamente indicado.

#### Exacerbações em doentes com cirrose descompensada

Os doentes sujeitos a transplante ou com cirrose descompensada estão em maior risco de replicação vírica ativa. Devido à função hepática marginal nestes doentes, a reativação da hepatite após interrupção da lamivudina ou perda de eficácia durante o tratamento, poderá induzir descompensação grave e mesmo fatal. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos parâmetros clínicos, virológicos e serológicos associados à hepatite B, funções hepática e renal e resposta antivírica, durante o tratamento (pelo menos mensalmente) e, caso o tratamento seja interrompido por qualquer motivo, durante pelo menos 6 meses após o tratamento. Os parâmetros laboratoriais a monitorizar deverão incluir (no mínimo) ALT sérica, bilirrubina, albumina, ureia, creatinina e marcadores virológicos: antigénio/anticorpo VHB e concentrações séricas de ADN VHB, se possível. Os doentes que apresentarem sinais de insuficiência hepática durante ou após o tratamento devem ser monitorizados mais frequentemente, conforme apropriado.

A informação sobre os benefícios de reiniciar o tratamento com lamivudina em doentes que desenvolvam hepatite recorrente após o tratamento é limitada.

#### Disfunção mitocondrial

Análogos dos nucleósidos e dos nucleótidos demonstraram provocar, in vitro e in vivo, um grau variável de dano mitocondrial. Foram notificados casos de disfunção mitocondrial em crianças expostas in utero e/ou após nascimento a análogos de

nucleósidos. Os efeitos adversos mais relevantes notificados foram perturbações hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlipasemia). Foram notificadas algumas perturbações neurológicas tardias (hipertonia, convulsões, comportamento atípico). Estas perturbações neurológicas podem ser transientes ou permanentes. Qualquer criança exposta in utero aos análogos de nucleósidos e nucleótidos deve ser posteriormente monitorizada clínica e laboratorialmente, devendo ser investigada quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial nos casos em que demonstrem sinais e sintomas relevantes.

#### Doentes pediátricos

A lamivudina tem sido administrada a crianças (idade igual ou superior a 2 anos) e a adolescentes com hepatite B crónica compensada. Contudo, devido à limitação de dados disponíveis até esta data, a administração de lamivudina a esta população de doentes não é recomendada (ver secção 5.1).

#### Hepatite Delta ou hepatite C

A eficácia da lamivudina em doentes coinfetados com hepatite Delta ou com hepatite C não foi demonstrada pelo que se recomenda precaução.

#### Tratamentos imunossupressores

A informação sobre a utilização da lamivudina em doentes AgHBe negativos (mutação pré-core) e em doentes sujeitos a administração concomitante de regimes imunodepressores, incluindo quimioterapia oncológica, é limitada. A lamivudina deve ser utilizada com precaução nestes doentes.

#### Monitorização

Durante o tratamento com lamivudina, os doentes devem ser monitorizados regularmente. Os níveis séricos da ALT e de ADN VHB devem ser monitorizados de 3 em 3 meses e, em doentes AgHBe positivos, os níveis de AgHBe devem ser avaliados a cada 6 meses.

#### Coinfeção pelo VIH

Deve ser mantida a dose de lamivudina prescrita para a infeção VIH (normalmente 150 mg/duas vezes por dia, em associação com outros antirretrovíricos), no tratamento de doentes coinfetados pelo VIH e que estejam, ou venham futuramente a receber tratamento com lamivudina ou associação lamivudina-zidovudina. Em doentes coinfetados pelo VIH e que não necessitem terapêutica antirretrovírica, existe risco de mutação do VIH quando a lamivudina é utilizada isoladamente para o tratamento da hepatite B crónica.

#### Transmissão da hepatite B

Está disponível informação limitada sobre a transmissão materno-fetal do vírus da hepatite B na mulher grávida sob tratamento com lamivudina. Devem ser seguidos os procedimentos padrão recomendados para a imunização de crianças contra o vírus da hepatite B.

Os doentes devem ser advertidos de que a terapêutica com lamivudina não provou reduzir o risco de transmissão do vírus da hepatite B a outros indivíduos, devendo-se portanto continuar a tomar as precauções adequadas.

#### Interações medicamentosas

Lamivudina Farmoz não deve ser tomado com nenhum medicamento contendo lamivudina ou medicamentos contendo emtricitabina (ver secção 4.5).

Não é recomendada a combinação de lamivudina com cladribina (ver secção 4.5).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

A probabilidade de interações metabólicas é baixa devido ao limitado metabolismo e à ligação às proteínas plasmáticas e à eliminação renal quase completa da substância inalterada.

A lamivudina é eliminada predominantemente por secreção catiónica orgânica ativa. Deve considerar-se a possibilidade de interação com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando a sua principal via de eliminação for a secreção renal ativa através do sistema de transporte catiónico orgânico, por ex. trimetoprim. Outros medicamentos (por ex. ranitidina, cimetidina) que são apenas eliminados em parte por este mecanismo mostraram não interagir com a lamivudina.

Não é provável que as substâncias predominantemente excretadas através do sistema aniónico orgânico ativo ou por filtração glomerular apresentem interações clinicamente significativas com a lamivudina. A administração de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg aumentou em 40% a exposição à lamivudina. A lamivudina não teve efeito na farmacocinética do trimetoprim ou do sulfametoxazol. No entanto, a menos que o doente tenha insuficiência renal, não é necessário ajuste da dose de lamivudina.

Observou-se um ligeiro aumento (28%) na C<sub>max</sub> da zidovudina quando administrada com lamivudina. Porém a exposição total (AUC) não foi alterada significativamente. A zidovudina não teve efeito na farmacocinética da lamivudina (ver secção 5.2).

A lamivudina não tem interações farmacocinéticas com o interferão-alfa quando os dois medicamentos são administrados concomitantemente. Não foram observadas interações adversas clinicamente significativas em doentes a tomar lamivudina concomitantemente com os medicamentos imunossupressores vulgarmente utilizados (por ex. ciclosporina A). No entanto, não foram realizados estudos formais de interações.

#### Emtricitabina

Devido às semelhanças, Lamivudina Farmoz não deve ser administrado concomitantemente com outros análogos da citidina, tais como a emtricitabina. Além disso, Lamivudina Farmoz não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos que contenham lamivudina (ver secção 4.4).

#### Cladribina

In vitro, a lamivudina inibe a fosforilação intracelular da cladribina levando a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de combinação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também suportam a possível interação entre a lamivudina e a cladribina. Assim, não é recomendado o uso concomitante da lamivudina com cladribina (ver secção 4.4).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Estudos com lamivudina em animais demonstraram um aumento nas mortes embrionárias precoces em coelhos mas não em ratos (ver secção 5.3). Foi demonstrada a ocorrência de transferência placentária de lamivudina em humanos.

A informação disponível em humanos proveniente do Registo de Antirretrovíricos na Gravidez com notificações de mais de 1000 casos de exposição de mulheres grávidas no primeiro trimestre e mais de 1000 casos no segundo e terceiro trimestres, indica a ausência de malformações e efeitos fetais/neonatais. Menos de 1% destas mulheres foram tratadas para VHB, enquanto que a maioria foi tratada para VIH em doses superiores e com outras medicações concomitantes. Lamivudina Farmoz pode ser usado durante a gravidez caso clinicamente necessário.

Em doentes a serem tratadas com lamivudina que subseqüentemente engravidem, deve ser considerada a possibilidade de uma recorrência de hepatite após a descontinuação da lamivudina.

##### Amamentação

Com base em mais de 200 pares mãe/criança tratados para a infeção por VIH, as concentrações séricas de lamivudina em crianças amamentadas de mães tratadas para a infeção por VIH são muito baixas (menos de 4% das concentrações séricas maternas) e diminuem progressivamente até níveis indetetáveis quando as crianças amamentadas alcançam as 24 semanas de idade. A quantidade total de lamivudina ingerida por uma criança amamentada é muito baixa e, por conseguinte, é provável que resulte em exposições que exerçam um efeito antivírico subótimo. A hepatite B materna não é uma contra-indicação à amamentação se o recém nascido receber tratamento preventivo para a hepatite B à nascença, e não houver evidência de que as baixas concentrações de lamivudina no leite humano conduzam a reações adversas nas crianças amamentadas. Assim, a amamentação pode ser considerada em mães a amamentar a serem tratadas com lamivudina para o VHB, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher. Quando existe transmissão materna do VHB, apesar da profilaxia adequada, deve ser considerada a interrupção da amamentação para reduzir o risco de aparecimento na criança de estirpes mutantes resistentes à lamivudina.

##### Fertilidade

Estudos de reprodução em animais não revelaram qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

##### Disfunção mitocondrial

Análogos de nucleósidos e nucleótidos demonstraram provocar um grau variável de dano mitocondrial in vitro e in vivo. Foram notificados casos de disfunção mitocondrial em crianças expostas in utero e/ou após o nascimento a análogos de nucleósidos (ver secção 4.4).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser informados de que durante o tratamento com lamivudina foram notificados mal-estar geral e fadiga. O estado clínico do doente e o perfil de

reações adversas da lamivudina devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A incidência de reações adversas e anomalias laboratoriais (com exceção do aumento de ALT e creatinafosfoquinase, ver seguidamente) foram semelhantes nos doentes tratados com placebo e lamivudina. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram mal-estar geral e fadiga, infeções do trato respiratório, sintomas relacionados com a garganta e amígdalas, cefaleias, desconforto e dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia.

##### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas estão listadas seguidamente por classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência são atribuídas apenas às reações adversas consideradas como tendo pelo menos uma possível relação causal relacionada com a lamivudina. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

As categorias de frequência atribuídas às reações adversas são principalmente baseadas na experiência colhida em ensaios clínicos incluindo um total de 1.171 doentes com hepatite B crónica a receber 100 mg de lamivudina.

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecido	Trombocitopenia.
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito raros	Acidose láctica
Doenças do sistema imunitário	
Raros	Angioedema
Afeções hepáticas	
Muito frequentes	Elevações de ALT (ver secção 4.4)
Exacerbações de hepatite, detetadas primariamente por aumentos de ALT serológico, foram notificadas durante o tratamento e após descontinuação da lamivudina. A maioria dos acontecimentos foram autolimitados, tendo-se observado muito raramente casos fatais (ver secção 4.4).	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Aumento da creatinafosfoquinase
Frequentes	Afeções do músculo, incluindo mialgia e câibras*.
Desconhecido	Rabdomiólise

\* Em estudos de fase III a frequência observada no grupo em tratamento com lamivudina foi não superior à observada no grupo a receber placebo.

##### População pediátrica



Com base em dados limitados em crianças com idades entre os 2 e os 17 anos, não foram identificadas quaisquer novas questões de segurança comparativamente aos adultos.

#### Outras populações especiais

Em doentes com infeção por VIH, foram notificados casos de pancreatite e de neuropatia periférica (ou parestesia). Em doentes com hepatite B crónica, não se observaram diferenças na incidência destas ocorrências entre os doentes tratados com placebo ou com lamivudina.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Nos estudos de toxicidade aguda no animal, a administração de doses muito elevadas de lamivudina não provocou toxicidade em qualquer órgão. Os dados disponíveis sobre as consequências da sobredosagem aguda no ser humano são limitados. Não ocorreram mortes e os doentes recuperaram. Não foram identificados sinais ou sintomas específicos após tais sobredosagens.

Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado procedendo-se ao tratamento padrão de suporte conforme necessário. Visto que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua poderia ser utilizada no tratamento da sobredosagem, embora esta hipótese não tenha sido estudada.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF05.

#### Mecanismo de ação

A lamivudina é um fármaco antivírico ativo contra o vírus da hepatite B, em todas as linhagens celulares estudadas e em animais infetados experimentalmente.

A lamivudina é metabolizada, quer por células infetadas, quer por células não infetadas, no derivado trifosfato (TP), a forma ativa do composto original. In vitro, a semivida intracelular do trifosfato nos hepatócitos é de 17-19 horas. A lamivudina-TP atua como substrato da polimerase vírica do VHB.

A formação de mais ADN vírico é bloqueada pela incorporação de lamivudina-TP na cadeia e subsequente terminação desta.

A lamivudina-TP não interfere com o metabolismo normal dos desoxinucleótidos celulares. É também apenas um fraco inibidor das ADN-polimerases alfa e beta dos mamíferos. Além disso, a lamivudina-TP tem pouco efeito sobre o conteúdo em ADN das células de mamíferos.

Em ensaios relativos aos potenciais efeitos da lamivudina sobre as estruturas mitocondriais e conteúdo e função do ADN, esta não mostrou efeitos tóxicos apreciáveis. Tem um potencial muito baixo para diminuir o conteúdo em ADN das mitocôndrias, não é permanentemente incorporada no ADN mitocondrial e não atua como inibidor das ADN-polimerases gama mitocondriais.

#### Eficácia clínica e segurança

Experiência em doentes com HBC com AgHBe positivo e doença hepática compensada

Em estudos controlados a terapêutica com lamivudina durante 1 ano suprimiu significativamente a replicação do ADN VHB [34-57% dos doentes encontravam-se abaixo dos limites de deteção do teste (teste de hibridação da solução Abbott Genostics, LLOD <1,6 pg/ml)], normalizou os níveis de ALT (40-72% dos doentes), induziu a seroconversão AgHBe (perda de AgHBe e deteção de AchBe com perda de ADN VHB [pelo teste convencional], 16-18% dos doentes), melhorou a histologia (38-52% dos doentes apresentaram um decréscimo  $\geq 2$  pontos no Índice da Atividade Histológica de Knodell [HAI]) e reduziu a progressão da fibrose (em 3-17% dos doentes) e da sua progressão para cirrose.

O tratamento continuado com lamivudina por mais 2 anos, em doentes que não obtiveram seroconversão AgHBe no primeiro ano de estudos controlados, resultou numa melhoria da fibrose em ponte. Em doentes com mutação YMDD do VHB, 41/82 (50%) apresentaram melhoria da inflamação hepática e 40/56 (71%) dos doentes sem mutação YMDD do VHB melhoraram. Ocorreu melhoria da fibrose em ponte em 19/30 (63%) dos doentes sem a mutação YMDD e em 22/44 (50%) dos doentes com a mutação. Cinco por cento (3/56) dos doentes sem mutação YMDD e 13% (11/82) dos doentes com mutação YMDD demonstraram agravamento da inflamação hepática, comparativamente ao pré-tratamento. A progressão para cirrose ocorreu em 4/68 (6%) dos doentes com mutação YMDD, enquanto que nenhum doente sem a mutação evoluiu para cirrose.

Num extenso estudo de tratamento de doentes Asiáticos (NUCB3018) a taxa de seroconversão do AgHBe e a taxa de normalização da ALT no final do período de tratamento de 5 anos foi de 48% (28/58) e 47% (15/32), respetivamente. A seroconversão do AgHBe foi maior em doentes com níveis de ALT elevados; 77% (20/26) de doentes com ALT > 2 x LSN seroconvertido no pré-tratamento. No final de 5 anos, todos os doentes apresentavam níveis de ADN VHB indetetáveis ou inferiores aos do pré-tratamento.

Encontram-se sumarizados na tabela 2 resultados adicionais do ensaio segundo o estado da mutação YMDD.

Tabela 2: Resultados de eficácia de 5 anos em função do estado da mutação YMDD (Estudo Asiático) NUCB3018

Estado da mutação YMDD do VHB	Indivíduos, % (número)	
	YMDD1	Sem-YMDD1
Seroconversão do AgHBe		
- Todos os doentes	38 (15/40)	72 (13/18)
- Nível basal de ALT $\leq$ 1 x LSN2	9 (1/11)	33 (2/6)
- Nível basal de ALT $>$ 2 x LSN	60 (9/15)	100 (11/11)
ADN VHB Indetetável		
- Nível basal 3	5 (2/40)	6 (1/18)
- Semana 260 4		
negativo	8 (2/25)	0
positivo $<$ nível basal	92 (23/25)	100 (4/4)
positivo $>$ nível basal	0	0
Normalização de ALT		
- Nível basal		
normal	28 (11/40)	33 (6/18)
acima do normal	73 (29/40)	67 (12/18)
- Semana 260		
normal	46 (13/28)	50 (2/4)
acima do normal $<$ nível basal	21 (6/28)	0
acima do normal $>$ nível basal	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Os doentes designados como mutantes YMDD foram aqueles com mutação YMDD do VHB  $\geq$ 5% em qualquer dos pontos de controlo anual durante o período de 5 anos. Os doentes categorizados como não mutantes YMDD foram aqueles com estirpe selvagem do VHB  $>$  95% em todos os pontos de controlo anual durante o período de 5 anos do estudo.

2 Limite superior normal

3 Teste de hibridação da solução Abbott Genostics (LLOD  $<$  1,6 pg/ml)

4 Teste Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/ml)

Dados comparativos relativos ao estado da mutação YMDD estavam também disponíveis para determinação histológica, mas apenas até 3 anos. Em doentes com mutação YMDD do VHB, 18/39 (46%) apresentaram melhoria na atividade necro-inflamatória e 9/39 (23%) apresentaram agravamento. Em doentes sem a mutação, 20/27 (74%) apresentaram melhoria na atividade necro-inflamatória e 2/27 (7%) apresentaram agravamento.

Após seroconversão do AgHBe, a resposta serológica e a remissão clínica são geralmente estáveis após interrupção da lamivudina. No entanto, pode ocorrer recidiva após seroconversão. Num estudo de seguimento a longo prazo, de doentes que tiveram previamente seroconversão e descontinuaram lamivudina, ocorreu recidiva virológica tardia em 39% dos indivíduos. Assim, após seroconversão do AgHBe os doentes devem ser monitorizados periodicamente para determinar a manutenção das respostas serológica e clínica. Em doentes que não mantenham

uma resposta serológica estável deve considerar-se o retratamento com lamivudina ou com um fármaco antivírico alternativo para o controlo clínico do VHB.

Em doentes seguidos durante 16 semanas após descontinuação do tratamento de um ano, foi observado mais frequentemente elevação dos níveis de ALT pós-tratamento nos doentes em tratamento com lamivudina do que naqueles a tomar placebo. Na tabela 3 estão incluídos dados comparativos de pós-tratamento da elevação dos níveis séricos de ALT às semanas 52-68, em doentes que descontinuaram a terapêutica com lamivudina à semana 52 e em doentes que receberam placebo durante todo o ensaio. A proporção de doentes que apresentou elevação da ALT pós-tratamento, em associação com um aumento nos níveis de bilirrubina, foi baixo e semelhante em doentes a receber lamivudina ou placebo.

Tabela 3: Elevação de ALT Sérica Pós-tratamento em 2 Estudos Controlados por Placebo Realizados em Adultos

Valores anormais	Doentes com elevação de ALT/ Doentes com Observações*	
	Lamivudina	Placebo
ALT $\geq$ 2 x valor basal	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT $\geq$ 3 x valor basal**	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT $\geq$ 2 x valor basal e ALT absoluto > 500 UI/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT $\geq$ 2 x valor basal; bilirrubina > 2 x LSN e $\geq$ 2 x valor basal	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

\*Cada doente pode estar representado em uma ou mais categorias.

\*\*Comparável a toxicidade de Grau 3, de acordo com os critérios modificados da OMS

LSN = Limite superior normal

#### Experiência em doentes com HBC com AgHBe negativo

Dados iniciais indicam que a eficácia da lamivudina em doentes com HBC com AgHBe negativo é semelhante à eficácia em doentes com HBC com AgHBe positivo, com 71% dos doentes a apresentarem supressão do ADN VHB abaixo dos limites de deteção do teste, 67% com normalização da ALT e 38% com melhoria no HAI, após um ano de tratamento. Quando a lamivudina foi interrompida a maioria dos doentes (70%) apresentaram retorno da replicação vírica. Existe informação disponível proveniente de um extenso estudo de tratamento em doentes AgHBe negativos (NUCAB3017) tratados com lamivudina. Após dois anos de tratamento neste estudo, ocorreu normalização da ALT e níveis de ADN VHB indetetáveis em 30/69 (43%) e 32/68 (47%) doentes, respetivamente, e melhoria na classificação da necroinflamação em 18/49 (37%) doentes. Em doentes sem a mutação YMDD do VHB, 14/22 (64%) apresentaram melhoria na classificação da necroinflamação e 1/22 (5%) apresentaram agravamento, comparativamente ao pré-tratamento. Em doentes com a mutação, 4/26 (15%) apresentaram melhoria na classificação da necroinflamação e 8/26 (31%) doentes apresentaram agravamento, comparativamente ao pré-tratamento. Nenhum doente, em qualquer dos grupos, evoluiu para cirrose.

Frequência do aparecimento da mutação YMDD do VHB e impacto na resposta ao tratamento

A lamivudina em monoterapia conduz à seleção da mutação YMDD do VHB em aproximadamente 24% dos doentes, após um ano de terapêutica, aumentando para 69% após 5 anos de terapêutica. O desenvolvimento da mutação YMDD do VHB está associado a uma resposta diminuída ao tratamento em alguns doentes, como demonstrado pelo aumento dos níveis de ADN VHB e elevação da ALT relativamente aos níveis prévios obtidos no decurso da terapêutica, progressão de sinais e sintomas da doença hepática e/ou agravamento dos achados hepáticos necro-inflamatórios. Tendo em conta o risco de mutação YMDD do VHB, a manutenção de lamivudina em monoterapia não é apropriada em doentes com valores séricos detetáveis de ADN VHB às 24 semanas de tratamento ou para além desse período (ver secção 4.4).

Num estudo duplamente cego realizado em doentes com HBC com mutação YMDD do VHB e doença hepática compensada (NUC20904), com uma reduzida resposta virológica e bioquímica à lamivudina (n=95), a adição de 10 mg de adefovir dipivoxil uma vez dia a 100 mg de lamivudina, durante 52 semanas, resultou numa redução média do ADN VHB de 4,6 log<sub>10</sub> cópias/ml, comparativamente a um aumento médio de 0,3 log<sub>10</sub> cópias/ml nos doentes a receber lamivudina em monoterapia. A normalização dos níveis da ALT aconteceu em 31% (14/45) dos doentes a receber terapêutica de associação versus 6% (3/47) a receber lamivudina isolada. A supressão vírica foi mantida (estudo de acompanhamento NUC20917) com terapia combinada durante o segundo ano do tratamento até à semana 104 com doentes a mostrarem melhoria continuada nas respostas virológicas e bioquímicas.

Num estudo retrospectivo para determinar os fatores associados com o reaparecimento do ADN VHB, 159 doentes asiáticos AgHBe-positivos foram tratados com lamivudina e acompanhados durante um período médio de quase 30 meses. Aqueles com níveis de ADN VHB superiores a 200 cópias/ml aos 6 meses (24 semanas) de terapia com lamivudina tiveram uma probabilidade de 60% de desenvolverem a mutação YMDD comparados com 8% daqueles com níveis de ADN VHB inferiores a 200 cópias/ml às 24 semanas de terapia com lamivudina. O risco de desenvolver a mutação YMDD foi de 63% versus 13% com um valor limite de 1000 cópias/ml (NUCB3009 e NUCB3018).

#### Experiência em doentes com doença hepática descompensada

Não foram realizados estudos controlados por placebo, por terem sido considerados inapropriados em doentes com doença hepática descompensada. Em estudos não controlados, em que a lamivudina foi administrada antes e durante o transplante, foi demonstrada supressão efetiva do ADN VHB e normalização da ALT. Quando a terapêutica com lamivudina se manteve após o transplante, verificou-se redução da reinfeção do transplante pelo VHB, maior redução do AgHBs e uma taxa de sobrevivência de um ano em 76–100% dos doentes.

Conforme esperado, devido à imunodepressão concomitante, a taxa de emergência da mutação YMDD do VHB após 52 semanas de tratamento, foi superior (36% - 64%) na população com transplante hepático, comparativamente aos doentes imunocompetentes com HBC (14% - 32%).

Quarenta doentes (AgHBe negativos ou AgHBe positivos) quer com doença hepática descompensada ou VHB recorrente a seguir a transplante hepático e mutação YMDD foram incluídos no braço aberto do estudo NUC20904. A adição de 10 mg de adefovir dipivoxil uma vez por dia à terapêutica com lamivudina 100 mg durante 52 semanas resultou num decréscimo médio do nível de ADN VHB de 4,6 log<sub>10</sub> cópias/ml. A

melhoria da função hepática foi também observada após um ano de terapia. Este grau de supressão vírica foi mantido (estudo de acompanhamento NUC20917) com terapia combinada durante o segundo ano de tratamento até à semana 104 e a maioria dos doentes apresentou melhorias dos marcadores da função hepática e continuou a retirar daí benefício clínico.

**Experiência em doentes com HBC com fibrose em estado avançado ou cirrose**  
Num estudo controlado por placebo realizado em 651 doentes com hepatite B crónica clinicamente compensada e fibrose ou cirrose histologicamente confirmadas, o tratamento com lamivudina (duração média do tratamento de 32 meses) reduziu significativamente a taxa global de progressão da doença (34/436, 7,8%, para a lamivudina versus 38/215, 17,7% para placebo,  $p=0,001$ ), demonstrado por uma redução significativa na proporção de doentes a apresentarem aumentos na pontuação da classificação Child-Pugh (15/436, 3,4% versus 19/215, 8,8%,  $p=0,023$ ) ou a desenvolverem carcinoma hepatocelular (17/436, 3,9% versus 16/215, 7,4%,  $p=0,047$ ). A taxa global de progressão da doença no grupo lamivudina foi superior para indivíduos com mutação YMDD do VHB detetável (23/209, 11%) comparativamente aos indivíduos sem mutação YMDD do VHB detetável (11/221, 5%). No entanto, a progressão da doença em indivíduos com mutação YMDD no grupo lamivudina foi inferior à progressão da doença no grupo placebo (23/209, 11% versus 38/214, 18%, respetivamente). Ocorreu seroconversão confirmada do AgHBe em 47% (118/252) dos indivíduos tratados com lamivudina e 93% (320/345) dos indivíduos a receber lamivudina tornaram-se ADN VHB negativos (VERSANT [versão 1], teste bADN, LLOD<0,7Meq/ml) durante o estudo.

#### Experiência em crianças e adolescentes

Foi realizado um estudo controlado por placebo, em 286 doentes com HBC compensada, com idades entre os 2 e os 17 anos. Esta população consistia primariamente em crianças com hepatite B mínima. Foi utilizada uma dose de 3 mg/kg, uma vez ao dia (até ao máximo de 100 mg/dia), em crianças entre os 2 e os 11 anos de idade e, uma dose de 100 mg, uma vez ao dia, em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. Estas dosagens necessitam de ser mais substanciadas. A diferença na taxa de seroconversão de AgHBe (diminuição de AgHBe e ADN VHB e deteção de AchBe) entre placebo e lamivudina, não foi estatisticamente significativa nesta população (taxas após um ano foram 13% (12/95) para placebo versus 22% (42/191) para a lamivudina,  $p=0,057$ ). A incidência da mutação YMDD do VHB foi semelhante à observada em adultos, variando de 19% na semana 52 até 45% em doentes tratados continuamente durante 24 meses.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A lamivudina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e a sua biodisponibilidade oral em adultos varia normalmente entre 80 e 85%. Após administração oral, o tempo médio ( $t_{max}$ ) para concentrações séricas máximas ( $C_{max}$ ) é de aproximadamente uma hora. Para doses terapêuticas, i.e., 100 mg uma vez por dia, a  $C_{max}$  é de 1,1-1,5  $\mu\text{g/ml}$ , sendo os níveis mínimos de 0,015-0,020  $\mu\text{g/ml}$ .

A administração de lamivudina com alimentos resultou num atraso do  $t_{max}$  e numa  $C_{max}$  inferior (redução até 47%). No entanto, o grau de absorção da lamivudina não

foi influenciado (com base na AUC); portanto, a lamivudina pode ser administrada com ou sem alimentos.

#### Distribuição

Em estudos de administração intravenosa, o volume de distribuição médio é de 1,3 l/kg. A lamivudina apresenta farmacocinética linear em toda a gama de doses terapêuticas e baixa ligação à proteína plasmática albumina. Dados limitados mostram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A relação média LCR/concentração sérica de lamivudina, 2-4 horas após administração oral foi, aproximadamente de 0,12.

#### Biotransformação

A lamivudina é predominantemente eliminada por excreção renal da substância inalterada. A probabilidade de interações metabólicas de substâncias com a lamivudina é baixa devido ao pequeno grau de metabolismo hepático (5-10%) e à baixa ligação às proteínas plasmáticas.

#### Eliminação

A depuração sistémica média da lamivudina é aproximadamente de 0,3 l/h/kg. A semivida de eliminação observada é de 5 a 7 horas. A maior parte da lamivudina é excretada na urina sob a forma inalterada, por filtração glomerular e secreção ativa (sistema de transporte catiónico orgânico). A depuração renal é responsável por cerca de 70% da eliminação da lamivudina.

#### Populações especiais

Estudos em doentes com insuficiência renal mostram que a eliminação da lamivudina é afetada pela disfunção renal. É necessário redução da dose em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver secção 4.2).

A farmacocinética da lamivudina não é afetada pela insuficiência hepática. Informação limitada obtida em doentes sujeitos a transplante hepático, mostra que a insuficiência da função hepática não tem impacto significativo na farmacocinética da lamivudina, a não ser quando acompanhada por disfunção renal.

Em doentes idosos, o perfil farmacocinético da lamivudina sugere que o envelhecimento normal, acompanhado de declínio da função renal, não tem efeito clinicamente significativo na exposição à lamivudina, exceto em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade animal, a administração de lamivudina em doses elevadas não foi associada a toxicidade em qualquer órgão major. Foram observados efeitos menores nos indicadores das funções hepática e renal em conjunto com redução ocasional do peso do fígado nas doses mais elevadas. A redução do número de eritrócitos e de neutrófilos foram considerados os efeitos com maior probabilidade de relevância clínica. Estes acontecimentos foram observados com pouca frequência nos ensaios clínicos.

A lamivudina não foi mutagénica nos testes bacterianos mas, como muitos análogos de nucleósido, mostrou atividade num ensaio citogenético in vitro e no ensaio do linfoma no ratinho. A lamivudina não foi genotóxica in vivo em doses que originaram

concentrações plasmáticas 60-70 vezes superiores aos níveis plasmáticos clínicos previstos. Como a atividade mutagénica in vitro da lamivudina não pôde ser confirmada nos testes in vivo, conclui-se que a lamivudina não deve representar perigo genotóxico para doentes em tratamento.

Estudos de reprodução em animais não mostraram evidência de teratogenicidade ou efeito na fertilidade masculina ou feminina. A lamivudina induziu embriofetalidade precoce quando administrada a coelhas grávidas, a níveis de exposição comparáveis aos obtidos no ser humano, mas este efeito não se observou no rato, mesmo quando exposto a níveis sistémicos muito elevados.

Os resultados dos estudos de carcinogenicidade a longo prazo efetuados com a lamivudina no rato e ratinho não mostraram qualquer potencial carcinogénico.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Isomalte

Crospovidona

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol

Polissorbato 80

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após abertura do frasco, os comprimidos têm validade de 3 meses quando conservados a temperatura inferior a 25°C.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente



Embalagens contendo 60 comprimidos em frasco de polietileno de alta densidade (HDPE), com fecho resistente à abertura por crianças ou embalagens contendo 10, 28, 84 ou 100 comprimidos em blisters de folha de Alu/PVC-alumínio-OPA.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal SA  
Rua da Tapada Grande, 2  
Abrunheira  
2710-89 Sintra  
Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5620265 no INFARMED I.P. (apresentação de 28 comprimidos)  
Registo nº 5620257 no INFARMED I.P. (apresentação de 60 comprimidos)

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12.08.2014  
Data de renovação da autorização de introdução no mercado: 04.11.2020

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO