

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lamivudina Farmoz 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lamivudina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3.FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos brancos, em forma de cápsula, biconvexos, ranhurados com gravação "16" numa das faces do comprimido e "J" na outra. A ranhura separa o "1" e o "6".

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4.INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lamivudina Farmoz está indicado como parte da terapêutica antirretrovírica de associação para o tratamento de adultos e crianças com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da infeção por VIH. Lamivudina Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos.

Para assegurar a administração integral da dose, o(s) comprimido(s) devem preferencialmente ser tomados inteiros.

Alternativamente, para doentes que sejam incapazes de engolir comprimidos, o(s) comprimido(s) podem ser esmagados e adicionados a uma pequena quantidade de alimentos semissólidos ou líquidos, devendo a totalidade dessa mistura ser consumida imediatamente (ver secção 5.2).

Adultos, adolescentes e crianças (com peso de pelo menos 25 kg): A dose recomendada de Lamivudina Farmoz é de 300 mg por dia. Esta pode ser administrada como 150 mg duas vezes por dia ou como 300 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

O comprimido de 300 mg é apenas adequado ao regime de toma única diária.

Crianças (com peso inferior a 25 kg):

São recomendadas doses de acordo com intervalos de peso corporal para os comprimidos de Lamivudina Farmoz.

Crianças com peso ≥ 20 kg e < 25 kg: A dose recomendada é de 225 mg por dia. Esta pode ser administrada como 75 mg (metade de um comprimido de 150 mg) de manhã e 150 mg (um comprimido inteiro de 150 mg) à noite ou como 225 mg (um comprimido e meio de 150 mg) uma vez por dia.

Crianças com peso entre 14 e < 20 kg: A dose recomendada é de 150 mg por dia. Esta pode ser administrada como 75 mg (metade de um comprimido de 150 mg) duas vezes por dia ou como 150 mg (um comprimido inteiro de 150 mg) uma vez por dia.

Crianças desde os três meses de idade: Como nesta população não é possível obter uma dosagem precisa com a formulação de 300 mg comprimidos, recomenda-se que seja utilizada a formulação de Lamivudina Farmoz 150 mg comprimidos e que sejam seguidas as instruções de dose recomendadas correspondentes.

Crianças com menos de 3 meses de idade: Os dados disponíveis são insuficientes para propor recomendações posológicas específicas (ver secção 5.2).

Os doentes a fazer a transição do regime de administração de duas tomas por dia para o regime de toma única diária devem tomar a dose única diária recomendada (como descrito acima) aproximadamente 12 horas após a segunda toma da dose diária e depois continuar a tomar a dose única diária recomendada (como descrito acima) aproximadamente a cada 24 horas. Ao mudar novamente para um regime de duas tomas por dia, os doentes devem tomar a dose diária recomendada duas vezes por dia aproximadamente 24 horas após a última dose da dose única diária.

Populações especiais:

Idosos: Não estão disponíveis dados específicos, contudo, recomenda-se precaução especial neste grupo etário devido a alterações associadas à idade, tais como diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

Compromisso renal:

As concentrações de lamivudina estão aumentadas em doentes com compromisso renal moderado a grave devido a diminuição da depuração. A dose deve, por conseguinte, ser ajustada em doentes cuja depuração da creatinina diminua para valores inferiores a 30 ml/min (ver quadros).

Posologia recomendada - Adultos, adolescentes e crianças (com peso de pelo menos 25 kg):

Depuração da creatinina (ml/min)	Primeira dose	Dose de manutenção
≥ 50	300 mg ou 150 mg	300 mg uma vez por dia ou 150 mg duas vezes por dia
30 a < 50	150 mg	150 mg uma vez por dia
< 30	Se forem necessárias doses inferiores a 150 mg, a dose deve ser ajustada em concordância	

Não está disponível informação sobre a utilização da lamivudina em crianças com compromisso renal. Assumindo que a depuração da creatinina e da lamivudina estão correlacionadas de forma semelhante em crianças e adultos, recomenda-se que a dose seja reduzida em crianças com compromisso renal de acordo com a depuração da creatinina, na mesma proporção que em adultos.

Posologia recomendada - Crianças com pelo menos 3 meses de idade e com peso inferior a 25 kg:

Depuração da creatinina (ml/min)	Primeira dose	Dose de manutenção
≥50	10 mg/kg ou 5 mg/kg	10 mg/kg uma vez por dia ou 5 mg/kg duas vezes por dia
30 a <50	5 mg/kg	5 mg/kg uma vez por dia
15 a <30	5 mg/kg	3,3 mg/kg uma vez por dia
5 a <15	5 mg/kg	1,6 mg/kg uma vez por dia
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg uma vez por dia

Compromisso hepático

A informação obtida em doentes com compromisso hepático moderado a grave demonstra 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 moderado ou grave, a não ser que acompanhado por compromisso renal.

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

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretrovírica tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Lamivudina Farmoz não é recomendado para utilização em monoterapia.

Compromisso renal: Em doentes com compromisso renal moderado a grave, o tempo de semivida plasmática terminal da lamivudina está aumentado devido à diminuição da depuração, portanto, a dose deve ser ajustada (ver secção 4.2).

Terapêutica nucleósida tripla: Tem havido relatos de uma elevada taxa de falência virológica e de aparecimento de resistência, num estadio inicial, quando a lamivudina foi associada com tenofovir disoproxil fumarato e abacavir, assim como com tenofovir disoproxil fumarato e didanosina, num regime uma vez dia.

Infeções oportunistas: Os doentes que recebem tratamento com Lamivudina Farmoz ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações relacionadas com a infeção por VIH, devendo por isso permanecer sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Pancreatite: Ocorreram raramente casos de pancreatite. No entanto, não está claro se foram devidos ao tratamento antirretrovírico ou à doença VIH subjacente. O tratamento com Lamivudina Farmoz deve ser suspenso imediatamente se surgirem sinais clínicos, sintomas ou anomalias laboratoriais sugestivas de pancreatite.

Disfunção mitocondrial após exposição in utero: Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos expostos in utero e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta in utero a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

Peso e parâmetros metabólicos: Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Síndrome de reativação imunológica:

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (frequentemente referida como PCP). Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

Doença hepática: Caso a lamivudina esteja a ser utilizada concomitantemente para o tratamento do VIH e VHB, está disponível informação adicional sobre a utilização da lamivudina no tratamento da hepatite B no RCM de Lamivudina Farmoz 100 mg.

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica concomitante antivírica para a hepatite B ou C, consultar a informação relevante para estes medicamentos.

Caso Lamivudina Farmoz seja interrompido em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se a monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, uma vez que a interrupção da lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite (ver RCM de Lamivudina Farmoz 100 mg).

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar nestes doentes um agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento (ver secção 4.8).

População pediátrica: Num estudo realizado em doentes pediátricos (ver secção 5.1 Estudo ARROW), foram notificadas taxas inferiores de supressão virológica e resistência vírica mais frequente em crianças às quais foi administrada a solução oral de lamivudina, quando comparadas com crianças às quais foi administrada a formulação em comprimidos. Sempre que possível em crianças, deve ser preferencialmente administrada a formulação de lamivudina em comprimidos.

Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Interações medicamentosas: Lamivudina Farmoz não deve ser tomado com qualquer outro medicamento contendo lamivudina ou 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 aos limitados metabolismo e ligação às proteínas plasmáticas e à quase completa depuração renal.

A administração de trimetoprim/sulfametoxazol, 160 mg/800 mg, resulta num aumento de 40% na exposição à lamivudina, devido ao componente trimetoprim; o componente sulfametoxazol não interagiu. No entanto, a menos que o doente tenha compromisso renal, não é necessário ajuste da dose de lamivudina (ver secção 4.2).

A lamivudina não tem efeito na farmacocinética do trimetoprim ou do sulfametoxazol. Quando a administração concomitante é justificada, os doentes devem ser monitorizados clinicamente. A administração concomitante de lamivudina com doses elevadas de cotrimoxazol para o tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e da toxoplasmose deve ser evitada.

Deve considerar-se a possibilidade de interação com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando a principal via de eliminação é a secreção renal ativa através do sistema de transporte catiónico orgânico, por ex. trimetoprim. Outros medicamentos (por ex. ranitidina, cimetidina) são eliminados apenas em parte por este mecanismo e mostraram não interagir com a lamivudina. Os análogos de nucleósido (por ex. didanosina) como a zidovudina, não são eliminados por este mecanismo, não sendo provável a sua interação com a lamivudina.

Observou-se um ligeiro aumento na Cmax (28%) da zidovudina quando administrada com lamivudina, no entanto a exposição total (AUC) não é significativamente alterada. A zidovudina não tem efeito na farmacocinética da lamivudina (ver secção 5.2).

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).

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 de lamivudina com cladribina (ver secção 4.4).

O metabolismo da lamivudina não envolve o CYP3A, pelo que são pouco prováveis as interações com medicamentos metabolizados por este sistema (por ex. PIs).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Como regra geral, ao decidir utilizar fármacos antirretrovíricos para o tratamento da infeção por VIH em mulheres grávidas e, conseqüentemente, para redução do risco de transmissão vertical do VIH ao recém-nascido, os dados obtidos em animais assim como a experiência clínica em mulheres grávidas devem ser tidos em consideração.

Os estudos com lamivudina em animais demonstraram um aumento das mortes embrionárias precoces em coelhos, mas não em ratos (ver secção 5.3). Foi demonstrada a ocorrência de transferência placentária de lamivudina nos seres humanos.

Mais de 1000 casos de exposição do primeiro trimestre e mais de 1000 casos de exposição do segundo e terceiro trimestres em mulheres grávidas não indicaram efeitos malformativos ou feto/neonatais). Lamivudina Farmoz pode ser usado durante a gravidez se clinicamente necessário. Com base nestes dados o risco de malformações é improvável no ser humano.

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

Disfunção mitocondrial:

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

Amamentação

Após administração oral, a lamivudina foi excretada no leite materno em concentrações semelhantes às obtidas no soro. Com base em mais de 200 pares mãe/criança tratados para o VIH, as concentrações séricas de lamivudina nos lactentes amamentados por mães tratadas para o VIH são muito baixas (<4% das concentrações séricas maternas) e diminuem progressivamente para níveis indetectáveis quando os lactentes amamentados atingem as 24 semanas de idade. Não estão disponíveis dados sobre a segurança da lamivudina quando administrada a bebés com menos de três meses de idade.

Recomenda-se que as mulheres infetadas por VIH não amamentem os seus lactentes sob nenhuma circunstância para evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Estudos em animais demonstraram que a lamivudina não teve qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Foram notificadas as seguintes reações adversas durante a terapêutica com lamivudina na infeção por VIH.

As reações adversas consideradas no mínimo com nexo de causalidade possível com o tratamento estão listadas abaixo, segundo a classificação por sistema orgânico, classe de órgão e frequência absoluta. Estas frequências estão definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: Neutropenia e anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia

Muito raros: Aplasia pura dos glóbulos vermelhos

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito raros: Acidose láctica

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleias, insónias
Muito raros: Neuropatia periférica (ou parestesia)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Frequentes: Tosse, sintomas nasais

Doenças gastrointestinais
Frequentes: Náuseas, vômitos, dor abdominal ou cólicas, diarreia
Raros: Pancreatite, elevação da amilase sérica.

Afeções hepatobiliares
Pouco frequentes: Elevação transitória das enzimas hepáticas (AST, ALT)
Raros: Hepatite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: Erupções cutâneas, alopecia
Raros: Angioedema

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequentes: Artralgia, alterações musculares
Raros: Rabdomiólise

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Frequentes: Fadiga, mal-estar geral, febre

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretrovírica (ver secção 4.4).

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

População pediátrica
1206 doentes pediátricos infetados por VIH com idades entre os 3 meses e os 17 anos foram incluídos no ensaio ARROW (COL105677), 669 dos quais receberam abacavir e lamivudina ou uma vez por dia ou duas vezes por dia (ver secção 5.1). Não foram identificadas questões de segurança adicionais nos indivíduos pediátricos a receber ou uma vez por dia ou duas vezes por dia em comparação com adultos.

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: 800 2222 444 (gratuita)

E-mail: 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. Além dos efeitos indesejáveis já referidos, não se identificaram sinais ou sintomas específicos após sobredosagem aguda com lamivudina.

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado procedendo-se ao tratamento de suporte padrão 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: 1.3.1.3 - Análogo de nucleósido, código ATC: J05AF05.

Mecanismo de ação

A lamivudina é um análogo de nucleósido com atividade contra os vírus da imunodeficiência humana (VIH) e hepatite B (VHB). A lamivudina é metabolizada intracelularmente com formação da fração ativa, lamivudina 5'-trifosfato. O seu principal mecanismo de ação é como terminador de cadeia resultante da transcrição reversa vírica. A forma trifosfatada tem uma atividade inibidora seletiva da replicação *in vitro* do VIH-1 e do VIH-2, sendo também ativa contra estirpes de VIH de isolados clínicos resistentes à zidovudina. Não foram observados efeitos antagonistas *in vitro* com lamivudina e outros antirretrovíricos (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina e zidovudina).

Resistência

A resistência do VIH-1 à lamivudina relaciona-se com desenvolvimento de uma alteração do aminoácido M184V, próximo do sítio ativo da transcriptase reversa vírica (RT). Esta variante surge quer *in vitro* quer em doentes com infeção por VIH-1 tratados com terapêutica antirretrovírica contendo lamivudina. Os mutantes M184V mostram suscetibilidade muito reduzida à lamivudina e mostram capacidade replicativa vírica diminuída *in vitro*. Os estudos *in vitro* indicam que os isolados de estirpes víricas resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a esta quando

adquirem simultaneamente resistência à lamivudina. A relevância clínica destes resultados permanece pouco definida.

Dados in vitro, sugerem que a continuação da lamivudina no regime antirretrovírico, apesar do desenvolvimento de M184V, pode originar atividade antirretrovírica residual (provavelmente através de compromisso da replicação vírica). A relevância clínica destes dados não foi estabelecida. De facto, os dados clínicos disponíveis são muito limitados e impedem quaisquer conclusões fiáveis neste campo. De qualquer forma, deve ser sempre preferida a iniciação de NRTIs suscetíveis, à manutenção da terapêutica com lamivudina. Assim, a manutenção da terapêutica com lamivudina, apesar da emergência da mutação M184V, apenas deve ser considerada em casos onde não estão disponíveis outros NRTIs ativos.

A resistência cruzada conferida pela transcriptase reversa M184V é limitada aos compostos antirretrovíricos da classe dos inibidores nucleósidos. A zidovudina e a estavudina mantêm a sua atividade antirretrovírica contra o VIH-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém a sua atividade antirretrovírica contra o VIH-1 resistente à lamivudina com mutação única M184V. O mutante com transcriptase reversa M184V mostra uma diminuição de suscetibilidade, < 4 vezes, à didanosina. O significado clínico deste acontecimento é desconhecido. Os testes de suscetibilidade in vitro não têm sido padronizados e os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos.

A lamivudina demonstrou ser pouco citotóxica para os linfócitos periféricos, para as linhas celulares estabelecidas de linfócitos e monócitos-macrófagos, e para uma variedade de progenitores celulares na medula óssea in vitro.

Eficácia e segurança clínicas

Os ensaios clínicos com lamivudina associada a zidovudina têm mostrado reduzir a carga vírica VIH-1 e aumentar o número de células CD4. Os parâmetros de avaliação clínica indicam que a lamivudina em associação com a zidovudina resulta numa redução significativa do risco de progressão da doença e mortalidade.

Os ensaios clínicos evidenciam que a lamivudina associada à zidovudina retarda a emergência de isolados resistentes à zidovudina em doentes sem terapêutica antirretrovírica prévia.

A lamivudina tem sido amplamente utilizada como um componente da terapêutica antirretrovírica de associação com outros compostos antirretrovíricos da mesma classe (NRTIs) ou diferentes classes (inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa e PIs).

A evidência proveniente de ensaios clínicos em doentes pediátricos aos quais foi administrada lamivudina com outros fármacos antirretrovíricos (abacavir, nevirapina/efavirenz ou zidovudina) demonstrou que o perfil de resistência observado em doentes pediátricos é semelhante ao observado em adultos, em termos de substituições genotípicas detetadas e a sua frequência relativa.

As crianças às quais foi administrada solução oral de lamivudina concomitantemente com soluções orais de outros antirretrovíricos, em ensaios clínicos, desenvolveram resistência vírica mais frequentemente do que crianças às quais foram administrados

comprimidos (ver a descrição da experiência clínica na população pediátrica (Estudo ARROW) e secção 5.2).

A terapêutica antirretrovírica múltipla contendo lamivudina tem mostrado ser efetiva nos doentes sem tratamento prévio antirretrovírico, assim como em doentes apresentando viroses contendo a mutação M184V.

A relação entre a suscetibilidade in vitro do VIH à lamivudina e a resposta clínica à terapêutica contendo lamivudina permanece em estudo.

A lamivudina na dosagem de 100 mg uma vez por dia mostrou igualmente ser efetiva para o tratamento de doentes adultos com infeção crónica VHB (para mais detalhes sobre os ensaios clínicos, ver o Resumo das Características do Medicamento de Lamivudina Farmoz 100 mg). Contudo, para o tratamento da infeção por VIH apenas 300 mg por dia de lamivudina (em associação com outros compostos antirretrovíricos) mostraram ser eficazes.

A lamivudina não tem sido especialmente estudada em doentes coinfectados por VIH e VHB.

Toma única diária (300 mg uma vez por dia): Um ensaio clínico demonstrou não existir inferioridade entre o regime de lamivudina em toma única diária e lamivudina em duas tomas diárias. Estes resultados foram obtidos numa população sem tratamento prévio com antirretrovíricos, principalmente constituída por doentes assintomáticos com infeção por VIH (CDC estadio A).

População pediátrica: foi efetuada uma comparação aleatória de um regime incluindo administração de abacavir e lamivudina uma vez por dia versus duas vezes por dia dentro de um estudo controlado, multicêntrico, e aleatorizado com doentes pediátricos infetados por VIH. 1206 doentes pediátricos com idades entre os 3 meses e os 17 anos foram incluídos no ensaio ARROW (COL105677) e foram tratados com doses de acordo com as recomendações posológicas de intervalos de peso presentes nas orientações de tratamento da Organização Mundial de Saúde (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Após 36 semanas num regime incluindo abacavir e lamivudina duas vezes por dia, 669 indivíduos elegíveis foram aleatorizados para continuar com a posologia duas vezes por dia ou para trocar para abacavir e lamivudina uma vez por dia por pelo menos 96 semanas. De realçar, que deste estudo não estavam disponíveis dados clínicos para crianças com menos de um ano de idade. Os resultados estão sumarizados na tabela abaixo:

Resposta Viroológica baseada no ARN plasmático do VIH-1 inferior a 80 cópias/ml à Semana 48 e Semana 96 na aleatorização de abacavir+lamivudina Uma Vez por Dia versus Duas Vezes por Dia no ARROW (Análise Observada)

	Duas Vezes por Dia N (%)	Uma Vez por Dia N (%)
Semana 0 (Após \geq 36 Semanas em Tratamento)		
ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml	250/331 (76)	237/335 (71)

Diferença de Risco (uma vez por dia- duas vezes por dia)	-4,8% (IC 95% -11,5% a +1,9%), p=0,16	
Semana 48		
ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferença de Risco (uma vez por dia- duas vezes por dia)	-1,6% (IC 95% -8,4% a +5,2%), p=0,65	
Semana 96		
ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferença de Risco (uma vez por dia- duas vezes por dia)	-2,3% (IC 95% -9,3% a +4,7%), p=0,52	

Num estudo farmacocinético (PENTA 15), quatro indivíduos virológicamente controlados com menos de 12 meses de idade trocaram de abacavir mais solução oral de lamivudina duas vezes por dia para um regime de uma vez por dia. Três indivíduos tiveram carga vírica indetetável e um teve ARN plasmático do VIH de 900 cópias/ml à Semana 48. Não foram observadas preocupações de segurança nestes indivíduos.

Foi demonstrado que o grupo com administração de abacavir + lamivudina uma vez por dia foi não-inferior ao grupo duas vezes por dia de acordo com a margem de não-inferioridade pré-especificada de -12% para o objetivo primário de <80 cópias/ml à Semana 48 assim como à Semana 96 (objetivo secundário) e para todos os outros limiares testados (<200 cópias/ml, <400 cópias/ml, <1000 cópias/ml), que ficaram todos bem dentro desta margem de não-inferioridade. As análises dos subgrupos para testar a heterogenicidade de uma vez por dia versus duas vezes por dia demonstraram não existir efeito significativo do sexo, idade ou carga vírica na altura da aleatorização. As conclusões suportaram a não-inferioridade independentemente do método de análise.

No momento da aleatorização para um regime de uma vez por dia versus duas vezes por dia (Semana 0), os doentes aos quais tinha sido administrada a formulação em comprimidos apresentavam uma taxa superior de supressão da carga vírica do que os doentes aos quais tinham sido administradas quaisquer formulações em solução em qualquer momento. Estas diferenças foram observadas em cada grupo etário diferente estudado. Esta diferença nas taxas de supressão entre comprimidos e soluções permaneceu até à Semana 96 com o regime de uma vez por dia.

Proporções de Indivíduos no regime de Uma Vez por Dia versus Duas Vezes por Dia de Abacavir+Lamivudina

Aleatorização do ARROW com ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml: Análise de Subgrupo por Formulação

	Duas Vezes por Dia ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml: n/N (%)	Uma Vez por Dia ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml n/N (%)
Semana 0 (após 36 semanas em tratamento)		
Quaisquer regimes de solução em qualquer momento	14/26 (54)	15/30 (50)
Todos os regimes baseados em comprimidos do início ao fim	236/305 (77)	222/305 (73)
Semana 96		
Quaisquer regimes de solução em qualquer momento	13/26 (50)	17/30 (57)
Todos os regimes baseados em comprimidos do início ao fim	221/300 (74)	213/301 (71)

As análises de resistência genotípica foram realizadas em amostras com ARN plasmático do VIH-1 >1000 cópias/ml. Foram detetados mais casos de resistência em doentes aos quais tinha sido administrada solução de lamivudina, em combinação com soluções de outros antirretrovíricos, comparativamente aos doentes aos quais tinham sido administradas doses semelhantes da formulação em comprimidos. Isto é consistente com as menores taxas de supressão antivírica observadas nestes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina é bem absorvida a partir do trato gastrointestinal e a sua biodisponibilidade oral em adultos varia normalmente entre 80 e 85%. Após administração oral, o tempo médio (t_{max}) para as concentrações séricas máximas (C_{max}) é de aproximadamente uma hora. Com base em dados retirados de um estudo em voluntários saudáveis, com doses terapêuticas de 150 mg duas vezes por dia, as C_{max} e C_{min} médias (CV) no estado estacionário da lamivudina no plasma são de 1,2 µg/ml (24%) e 0,09 µg/ml (27%), respetivamente. A AUC média (CV) num intervalo posológico de 12 h é de 4,7 µg.h/ml (18%). Com doses terapêuticas de 300 mg uma vez por dia, as C_{max}, C_{min} e AUC de 24 h médias (CV) no estado estacionário são de 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) e 8,9 µg.h/ml (21%), respetivamente.

Os comprimidos de 150 mg são bioequivalentes e de dosagem proporcional aos comprimidos de 300 mg, relativamente à AUC_∞, C_{max} e t_{max}. A administração de lamivudina comprimidos é bioequivalente à de lamivudina solução oral relativamente à AUC_∞, C_{max} e t_{max} nos adultos. Foram observadas diferenças de absorção entre populações adultas e pediátricas (ver Populações especiais).

A administração de lamivudina com alimentos resulta num atraso do t_{max} e numa C_{max} inferior (redução de 47%). No entanto, o grau (com base na AUC) de absorção da lamivudina não é influenciado.

Não se espera que a administração de comprimidos esmagados com uma pequena quantidade de alimentos semissólidos ou líquidos afete a sua qualidade farmacêutica e, conseqüentemente, não se espera que altere o seu efeito clínico. Esta conclusão é baseada nos dados físico-químicos e farmacocinéticos, assumindo-se que o doente esmaga e transfere 100% do comprimido e que o ingere imediatamente.

A administração concomitante de zidovudina resulta num aumento de 13% na exposição à zidovudina e num aumento de 28% nos níveis plasmáticos máximos. Este facto não é considerado significativo para a segurança do doente e como tal não é necessário ajuste da dose.

Distribuição

Em ensaios clínicos de administração intravenosa, o volume de distribuição médio é de 1,3 l/kg. A depuração sistémica média da lamivudina é de aproximadamente 0,32 l/h/kg, com predominância da depuração renal (> 70%) através do sistema de transporte catiónico orgânico.

A lamivudina exhibe uma farmacocinética linear em toda a gama de doses terapêuticas e apresenta baixa ligação à principal proteína plasmática, albumina (< 16% - 36% à albumina sérica em estudos in vitro).

Alguns dados mostram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A razão média LCR/concentração sérica de lamivudina, 2-4 horas após administração oral foi aproximadamente 0,12. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração ou relação com qualquer eficácia clínica.

Biotransformação

O tempo de semi-vida plasmático da lamivudina após administração oral é 18 a 19 horas e a parte ativa, a lamivudina trifosfato intracelular, tem uma semi-vida prolongada na célula (16 a 19 horas). Em 60 voluntários adultos saudáveis, a lamivudina 300 mg, uma vez por dia, demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a lamivudina 150 mg, duas vezes por dia, relativamente à AUC₂₄ e C_{max} do trifosfato intracelular.

A lamivudina é predominantemente eliminada na forma inalterada por excreção renal. A probabilidade de interações metabólicas entre a lamivudina e outros medicamentos é baixa devido ao pequeno grau de metabolismo hepático (5-10%) e à baixa ligação às proteínas plasmáticas.

Eliminação

Ensaio clínicos em doentes com compromisso renal mostram que a eliminação da lamivudina é afetada pela disfunção renal. O regime posológico recomendado para doentes com depuração da creatinina inferior a 50 ml/min está indicado na secção da posologia (ver secção 4.2).

A interação com trimetoprim, um componente do cotrimoxazol, provoca um aumento de 40% na exposição à lamivudina em doses terapêuticas. Este facto não requer ajuste da dose a menos que o doente sofra também de compromisso renal (ver secções 4.5 e 4.2). A administração de cotrimoxazol com lamivudina em doentes com compromisso renal deverá ser cuidadosamente avaliada.

Populações especiais

Crianças: A biodisponibilidade absoluta da lamivudina (aproximadamente 58-66%) estava diminuída em doentes pediátricos de idade inferior a 12 anos. Em crianças, a administração de comprimidos dados concomitantemente com comprimidos de outros antirretrovíricos correspondeu a uma AUC ∞ e Cmax plasmática da lamivudina superior do que com a solução oral dada concomitantemente com soluções orais de outros antirretrovíricos. As crianças a receber solução oral de lamivudina de acordo com o regime posológico recomendado atingem exposição plasmática à lamivudina dentro do intervalo de valores observado nos adultos. As crianças a receber comprimidos orais de lamivudina de acordo com o regime posológico recomendado atingem exposição plasmática à lamivudina superior à das crianças a receber solução oral porque são administradas doses mg/kg superiores com a formulação em comprimido e a formulação em comprimido tem uma biodisponibilidade superior (ver secção 4.2). Estudos de farmacocinética pediátrica com ambas as formulações em solução oral e comprimidos demonstraram que a posologia uma vez por dia providencia AUC₀₋₂₄ equivalente à posologia duas vezes por dia da mesma dose diária total.

Os dados farmacocinéticos em doentes de idade inferior a três meses são limitados. Em recém-nascidos com uma semana de idade, a depuração oral da lamivudina estava diminuída em comparação com doentes pediátricos, provavelmente devido à função renal imatura e à absorção variável. Portanto, para atingir exposição semelhante em adultos e doentes pediátricos, uma dose apropriada para recém-nascidos é de 4 mg/kg por dia. Os valores estimados para a filtração glomerular sugerem que uma dose apropriada em crianças de idade igual ou superior a seis semanas poderá ser de 8 mg/kg por dia, para que se obtenha uma exposição semelhante em adultos e doentes pediátricos.

Os dados farmacocinéticos foram obtidos a partir de 3 estudos farmacocinéticos (PENTA 13, PENTA 15 e do subestudo ARROW PK) que envolveram crianças com menos de 12 anos de idade. Os dados são apresentados na tabela abaixo:

Resumo do Estado-Estacionário da AUC (0-24) Plasmática da Lamivudina ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) e Comparações Estatísticas entre Estudos para Administração Oral Uma Vez e Duas Vezes por Dia

Estudo	Grupo Etário	Lamivudina 8 mg/kg Posologia Uma Vez por Dia Média Geométrica (IC 95%)	Lamivudina 4 mg/kg Posologia Duas Vezes por Dia Média Geométrica (IC 95%)	Comparação Uma Vez Versus Duas Vezes por Dia Proporção Média GLS (IC 90%)
Subestudo ARROW PK Parte 1	3 a 12 anos (N=35)	13,0 (11,4,14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	2 a 12 anos (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)

PENTA 15	3 a 36 meses (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)
----------	------------------------	----------------------	-----------------------	----------------------

No estudo PENTA 15, a média geométrica da AUC (0-24) (IC 95%) plasmática da lamivudina dos quatro indivíduos com menos de 12 meses de idade que mudaram de um regime de duas vezes por dia para um de uma vez por dia (ver secção 5.1) são 10,31 (6,26, 17,0) µg.h/ml na posologia de uma vez por dia e 9,24 (4,66, 18,3) µg.h/ml na posologia duas vezes por dia.

Gravidez: Após administração oral, a farmacocinética da lamivudina na fase final da gravidez foi semelhante à de mulheres não grávidas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade animal, a administração de lamivudina em doses elevadas não foi associada a toxicidade major em qualquer órgão. Nas doses mais elevadas, foram observados efeitos menores nos indicadores da função hepática e renal em conjunto com redução ocasional do peso do fígado. Os efeitos clinicamente relevantes observados foram diminuição do número de glóbulos vermelhos e neutropenia.

A lamivudina não foi mutagénica nos testes bacterianos, no entanto, 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 cerca de 40-50 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.

Um estudo genotóxico transplacentário conduzido em macacos comparou a zidovudina isoladamente com a associação zidovudina e lamivudina, em níveis de exposições equivalentes à humana. Este estudo demonstrou que fetos expostos in utero à associação retiveram um maior nível de incorporação do análogo do nucleósido no ADN em múltiplos órgãos fetais e demonstrou evidência de um maior encurtamento do telómero do que nos expostos à zidovudina isolada. Desconhece-se o significado clínico destes resultados.

Os resultados dos estudos de carcinogenicidade a longo prazo no rato e ratinho não demonstraram qualquer potencial carcinogénico relevante para o ser humano.

Um estudo de fertilidade em ratos demonstrou que a lamivudina não teve qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina.

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

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, 60 ou 100 comprimidos em blisters de folha de Alu/PVC-Alu-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

APROVADO EM 10-12-2021 INFARMED

Registo nº 5620307 no INFARMED I.P. (apresentação de 60 comprimidos, blister)
Registo nº 5620273 no INFARMED I.P. (apresentação de 60 comprimidos, frasco)

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