

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lamivudina Teva 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

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película cor de laranja, em forma de cápsula, biconvexos com gravação “L 100” numa das faces e plano na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lamivudina Teva é indicado no tratamento da hepatite crónica B em adultos com:

- doença hepática compensada com evidência de replicação viral 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 antiviral 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 Teva deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da hepatite B crónica.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Lamivudina Teva 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 AgHBe positivos o tratamento para a hepatite B crónica (HBC) sem cirrose deverá ser administrado, pelo menos, 6-12 meses após a seroconversão AgHBe (perda de AgHBe e VHB ADN 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 VHB ADN 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 eficiência. 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 antirretrovirais) deve ser mantida.

Populações Especiais

Insuficiência renal:

As concentrações séricas de lamivudina (AUC) estão aumentadas em doentes com insuficiência renal moderada a grave, devido à diminuição da depuração renal. A dose deverá ser reduzida em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/minuto. Lamivudina Teva não é adequada para doentes que necessitem de doses inferiores a 100 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.

Insuficiência hepática:

Os dados obtidos em doentes com insuficiência hepática, 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 insuficiência hepática, a menos que seja acompanhada por insuficiência 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 de Lamivudina Teva 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 Teva 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 antirretroviral, 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 subpopulações 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 Teva 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.

População pediátrica

A lamivudina tem sido administrada a crianças (idade igual ou superior a dois 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 coinfectados 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 Teva, 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 HBeAg 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 coinfectados pelo VIH e que estejam, ou venham futuramente a receber tratamento com lamivudina ou associação lamivudina-zidovudina. Em doentes coinfectados pelo VIH e que não necessitem terapêutica antiretroviral, existe risco de mutação do VIH quando a lamivudina é utilizada isoladamente para o tratamento da hepatite B crónica.

Transmissão da hepatite B

Não está disponível informação 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 Teva 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).

Excipiente

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, praticamente "isento de sódio".

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_{max} 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 imunodepressores vulgarmente utilizados (por ex. ciclosporina A). No entanto, não foram realizados estudos formais de interações.

Emtricitabina

Devido às semelhanças, Lamivudina Teva não deve ser administrado concomitantemente com outros análogos da citidina, tais como a emtricitabina. Além disso, Lamivudina Teva 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).

Sorbitol

A administração concomitante de solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) com uma dose única de 300 mg (dose diária de adulto com VIH) de solução oral de lamivudina resultou em diminuições dependentes da dose de 14%, 32% e 36% na exposição à lamivudina (AUC_{∞}) e 28%, 52% e 55% na $C_{máx}$ da lamivudina em adultos. Quando possível, deverá evitar-se a administração concomitante crónica de Lamivudina Teva com medicamentos contendo sorbitol ou outros poliálcoois com ação osmótica ou álcoois monossacáridos (ex.: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar a

monitorização mais frequente da carga vírica de HBC quando a administração concomitante crónica não pode ser evitada.

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 Teva pode ser usada durante a gravidez caso clinicamente necessário.

Em doentes a serem tratados com lamivudina que subsequentemente 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 antiviral subótimo. A hepatite B materna não é uma contraindicação 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 efeitos adversos nas crianças amamentadas. Assim, a amamentação pode ser considerada em mães lactentes 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 *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).

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 creatinafosfocinase, ver seguidamente) foram semelhantes nos doentes tratados com placebo e lamivudina. As reações adversas mais vulgarmente notificados foram mal-estar geral e fadiga,

infecções do trato respiratório, sintomas relacionados com a garganta e amígdalas, cefaleias, desconforto e dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia.

Lista tabular 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 desconhecidos (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 1171 doentes com hepatite B crónica a receber 100 mg de lamivudina.

| | |
|--|--|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | |
| Desconhecida | Trombocitopenia |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | |
| Muito raras | Acidose láctica |
| Doenças do sistema imunitário | |
| Rara | Angioedema |
| Afeções hepatobiliares | |
| Muito frequente | 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, no entanto, observaram-se muito raramente casos fatais (ver secção 4.4). | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | |
| Frequentes | Alergia, prurido |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | |
| Frequente | Aumento da creatinafosfocinase |
| Frequentes | Afeções do músculo, incluindo mialgia e câibras* |
| Desconhecida | 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 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Além das reações adversas listadas, não foram identificados sinais ou sintomas específicos após sobredosagem aguda com lamivudina.

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: Antivirais para uso sistêmico, 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, em 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 e segurança clínicas

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 ≥ 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 sumariados na tabela 1 resultados adicionais do ensaio segundo o estado da mutação YMDD.

Tabela 1: Resultados de eficácia de 5 anos em função do estado da variante YMDD (Estudo Asiático) NUCB3018

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

1 Os doentes designados como mutantes YMDD foram aqueles com mutação YMDD do VHB ≥ 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 Valor máximo dentro do limite 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 necroinflamatória 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 2 estão incluídos dados comparativos de pós-tratamento da elevação dos níveis séricos de ALT às semanas 52 e 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 apresentaram 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 2: 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 2xvalor 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 indetectáveis 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, 14/44 (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 %) doentes 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 HBC 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 log₁₀ cópias/ml, comparativamente a um aumento médio de 0,3 log₁₀ 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 foi mantida 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 log₁₀ 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 variante 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<0,7 Meq/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 de 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 HBV 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 18 a 19 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

Celulose microcristalina

Amidoglicolato de sódio (tipo A)

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Hipromelose 3cP

Hipromelose 6 cP

Dióxido de titânio

Macrogol 400

Polissorbato 80

Óxido de ferro amarelo

Óxido de ferro vermelho

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters:

Blisters de PVC/PVdC-alumínio branco opaco.

Embalagem de 28, 30, 84 ou 100 comprimidos revestidos por película.

Recipientes:

Recipientes para comprimidos de polietileno de alta densidade branco opaco com fecho com rosca resistente à abertura por crianças com selo de indução.

Embalagem de 60 comprimidos revestidos por película.

Recipientes para comprimidos de polipropileno de alta densidade branco opaco com fecho com rosca resistente à abertura por crianças, inviolável e com selo de indução.

Embalagem de 60 comprimidos revestidos por película.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/09/566/001 – 28 comprimidos

EU/1/09/566/002 – 30 comprimidos

EU/1/09/566/003 – 84 comprimidos

EU/1/09/566/004 – 100 comprimidos

EU/1/09/566/005 – 60 comprimidos (frasco)

EU/1/09/566/006 – 60 comprimidos (frasco com tampa inviolável)

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

Data da primeira autorização: 23 de outubro de 2009

Data da última renovação: 09 de setembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

Teva Operations Poland Sp.z o. o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Kraków
Polónia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lamivudina Teva 100 mg comprimidos revestidos por película
lamivudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lamivudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Blister:

28 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/566/001 – 28 comprimidos
EU/1/09/566/002 – 30 comprimidos
EU/1/09/566/003 – 84 comprimidos
EU/1/09/566/004 – 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot.:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lamivudina Teva 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Acondicionamento primário (blister de folha de alumínio)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lamivudina Teva 100 mg comprimidos revestidos por película
lamivudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot.:

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Recipiente para comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lamivudina Teva 100 mg comprimidos revestidos por película
lamivudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lamivudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Recipiente para comprimidos:
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/566/005
EU/1/09/566/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot.:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Acondicionamento secundário (embalagem exterior)
Lamivudina Teva 100

Acondicionamento imediato (rótulo do frasco)
No caso de não ser utilizado acondicionamento secundário
Lamivudina Teva 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Acondicionamento secundário (embalagem exterior)
Código de barras 2D com identificador único incluído.

Acondicionamento imediato (rótulo do frasco)
No caso de não ser utilizado acondicionamento secundário
<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Acondicionamento secundário (embalagem exterior)
PC
SN
NN

Acondicionamento imediato (rótulo do frasco)

No caso de não ser utilizado acondicionamento secundário

<PC
SN
NN>

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente
Lamivudina Teva 100 mg comprimidos revestidos por película
lamivudina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lamivudina Teva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de antes de tomar Lamivudina Teva
3. Como tomar Lamivudina Teva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lamivudina Teva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lamivudina Teva e para que é utilizado

O componente ativo de Lamivudina Teva é a lamivudina.

Lamivudina Teva é usado para tratar a infeção por hepatite B a longo prazo (crónica) em adultos.

Lamivudina Teva é um medicamento antivírico que suprime o vírus da hepatite B e pertence a um grupo de medicamentos chamados *análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs)*.

O vírus da hepatite B infeta o fígado, causa uma infeção a longo prazo (crónica) e pode provocar lesão do fígado. Lamivudina Teva pode ser usada em pessoas cujo fígado está danificado, mas ainda funciona normalmente (*doença do fígado compensada*) e em associação com outros medicamentos em pessoas cujo fígado está danificado e não funciona normalmente (*doença do fígado descompensada*).

O tratamento com Lamivudina Teva pode diminuir a quantidade de vírus da hepatite B no seu organismo. Esta ação deve conduzir a uma diminuição da lesão do fígado e à melhoria da sua função hepática. Nem todas as pessoas respondem da mesma maneira ao tratamento com Lamivudina Teva. O seu médico irá monitorizar a eficácia do seu tratamento com análises ao sangue regulares.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lamivudina Teva

Não tome Lamivudina Teva

- se tem alergia à lamivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- ➔ **Verifique com o seu médico** se pensa que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

Algumas pessoas a tomar Lamivudina Teva ou outros medicamentos semelhantes correm mais riscos

de sofrer efeitos indesejáveis graves. Necessita de ter conhecimento destes riscos acrescidos:

- **se já tiver tido outros tipos de doença do fígado, tais como hepatite C**
 - **se sofre de um grave excesso de peso (especialmente se for mulher).**
- ➔ **Fale com o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.** Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises ao sangue, enquanto estiver a tomar a sua medicação. **Ver secção 4** para mais informação sobre os riscos.

Não interrompa a administração de Lamivudina Teva sem o conselho do seu médico, pois há um risco de agravamento da sua hepatite. Quando deixar de tomar Lamivudina Teva o seu médico monitorizá-lo-á, por pelo menos quatro meses, para controlar quaisquer problemas. Será necessário recolher amostras sanguíneas para investigar qualquer aumento das enzimas do fígado, que pode indicar lesão do fígado. Ver secção 3 para mais informação sobre como tomar Lamivudina Teva.

Proteja as outras pessoas

A infeção por hepatite B propaga-se por contacto sexual com outra pessoa que tenha a infeção, ou por transferência de sangue infetado (por exemplo, ao partilhar agulhas para injeção). Lamivudina Teva não irá impedi-lo de passar a infeção por hepatite B a outras pessoas. Para proteger as outras pessoas de ficarem infetadas com hepatite B:

- **Use um preservativo** quando tiver sexo oral ou com penetração.
- **Não arrisque transferências de sangue** – por exemplo, não partilhe agulhas.

Está disponível uma vacina eficaz para proteger aqueles em risco de ficarem infetados com o vírus da hepatite B.

Outros medicamentos e Lamivudina Teva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e outros medicamentos obtidos sem receita médica.

Lembre-se de informar o seu médico ou farmacêutico se começar a tomar um novo medicamento enquanto estiver a tomar Lamivudina Teva.

Estes medicamentos não devem ser usados com Lamivudina Teva:

- Medicamentos contendo sorbitol (normalmente líquidos) e outros álcoois açucarados (como o xilitol, manitol, lactitol ou maltitol), se tomados regularmente
 - outros medicamentos contendo lamivudina, usados para tratar a infeção por VIH (por vezes chamado de vírus da SIDA)
 - emtricitabina, usada para tratar a **infeção por VIH** ou **hepatite B**
 - cladribina, usada para tratar a **leucemia de células pilosas**
- ➔ **Informe o seu médico** se estiver a ser tratado com algum destes medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar:

- ➔ **Fale com o seu médico** sobre os riscos e benefícios de tomar Lamivudina Teva durante a gravidez.

Não interrompa o tratamento com Lamivudina Teva sem conselho do seu médico.

Os ingredientes de Lamivudina Teva podem passar para o leite materno. Se estiver a amamentar, ou a pensar em amamentar:

- ➔ **Fale com o seu médico** antes de tomar Lamivudina Teva.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Lamivudina Teva pode fazê-lo sentir-se cansado, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

- ➔ Não conduza ou utilize máquinas a não ser que tenha a certeza de que não é afetado.

Lamivudina Teva contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Lamivudina Teva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Mantenha-se em contacto regular com o seu médico

Lamivudina Teva ajuda-o a controlar a sua infeção por hepatite B. É necessário que continue a tomá-lo todos os dias para controlar a sua infeção e impedir que a sua doença se agrave.

➔ **Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Lamivudina Teva** sem consultar o seu médico.

Qual a quantidade a tomar

A dose usual de Lamivudina Teva é um comprimido (100 mg de lamivudina) uma vez por dia.

Se tiver problemas com os seus rins, o seu médico poderá receitar-lhe uma dose mais baixa. Está disponível uma solução oral de Lamivudina Teva para pessoas que precisam de uma dose mais baixa que o habitual, ou que não podem tomar comprimidos.

➔ **Fale com o seu médico** se isto se aplica a si.

Se já está a tomar outro medicamento que contenha lamivudina para a infeção por VIH, o seu médico vai continuar a tratá-lo com a dose mais alta, (normalmente 150 mg duas vezes por dia), porque a dose de lamivudina de Lamivudina Teva (100 mg) não é suficiente para tratar a infeção por VIH. Se planeia alterar o seu tratamento para o VIH, discuta esta alteração primeiramente com o seu médico.

Tome o comprimido inteiro com água. Lamivudina Teva pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tomar mais Lamivudina Teva do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiado Lamivudina Teva, informe o seu médico ou farmacêutico ou contacte o serviço de urgência do hospital mais próximo para informações mais detalhadas. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Lamivudina Teva.

Caso se tenha esquecido de tomar Lamivudina Teva

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Depois, continue o seu tratamento como antes. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Não pare de tomar Lamivudina Teva

Não pode parar de tomar Lamivudina Teva sem consultar o seu médico. Existe um risco da sua hepatite piorar (*ver* secção 2). Quando parar de tomar Lamivudina Teva o seu médico irá monitorizá-lo por pelo menos quatro meses para verificar se existe algum problema. Isto significa que será preciso tirar amostras de sangue para verificar se existiu algum aumento dos níveis de enzimas do fígado, o que pode indicar lesão do fígado.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis que foram frequentemente notificados nos ensaios clínicos com Lamivudina Teva foram cansaço, infeções do trato respiratório, sintomas relacionados com a garganta, dor de cabeça, mal-estar e dor no estômago, náuseas, vômitos e diarreia, aumentos nas enzimas do fígado e nas enzimas produzidas nos músculos (*ver* abaixo).

Reação alérgica

As reações alérgicas são raras (podem afetar até 1 em 1000 pessoas). Os sinais incluem:

- inchaço das pálpebras, cara ou lábios.
 - dificuldade em engolir ou respirar
- ➔ **Contacte um médico imediatamente** se tiver estes sintomas. **Pare de tomar Lamivudina Teva.**

Os efeitos indesejáveis que se pensa que sejam causados por Lamivudina Teva:

Um efeito indesejável muito frequente (estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas) que pode aparecer em análises ao sangue é:

- um aumento no nível de algumas enzimas do fígado (*transaminases*), o que pode ser um sinal de inflamação ou de dano no fígado.

Um efeito indesejável frequente (estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas) é:

- câibras e dores musculares.
- erupção da pele ou urticária em qualquer parte do corpo

Um efeito indesejável frequente que pode aparecer nas análises ao sangue é:

- um aumento no nível de uma enzima produzida nos músculos (*creatinafosfoquinase*) o que pode ser um sinal de que o tecido corporal está danificado.

Um efeito indesejável muito raro (estes podem afetar até 1 em 10000 pessoas) é:

- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue).

Outros efeitos indesejáveis

Outros efeitos indesejáveis ocorreram num número muito pequeno de pessoas mas a sua frequência exata é desconhecida

- destruição do tecido muscular
- agravamento da doença hepática após paragem do tratamento com Lamivudina Teva ou durante o mesmo, se o vírus da hepatite B se tornar resistente à Lamivudina Teva. Pode ser fatal em algumas pessoas.

Um efeito indesejável que pode aparecer nas análises ao sangue é:

- uma diminuição no número de células envolvidas na coagulação do sangue (*trombocitopenia*).

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis

➔ **Fale com o seu médico ou farmacêutico.** Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lamivudina Teva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no recipiente ou na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize Lamivudina Teva se verificar qualquer alteração na aparência do comprimido.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lamivudina Teva

- A substância ativa é lamivudina. Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lamivudina.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio. Revestimento por película do comprimido: hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, polissorbato 80, óxidos de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Lamivudina Teva e conteúdo da embalagem

Comprimidos revestidos por película cor de laranja, em forma de cápsula, biconvexos com gravação "L 100" numa das faces e plano na outra face.

Lamivudina Teva está disponível em blisters de alumínio contendo 28, 30, 84, ou 100 comprimidos ou recipientes de polietileno de alta densidade contendo 60 comprimidos.

É possível que não estejam disponíveis todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

Teva Operations Poland Sp.z o. o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Kraków
Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>