

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lamivudina.

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de lamivudina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de 150 mg contém 0,378 mg de sódio.

Cada comprimido de 300 mg contém 0,756 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película

Comprimidos brancos, em forma de losango, ranhurados com gravação “GX CJ7” em ambas as faces.

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película

Cinzentos, em forma de losango com gravação “GX EJ7” numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Epivir 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.

Epivir pode ser tomado com ou sem alimentos.

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

Epivir está também disponível como solução oral para crianças com mais de três meses de idade e que pesem menos de 14 kg ou para doentes que sejam incapazes de engolir comprimidos (ver secção 4.4).

Doentes que alternem entre lamivudina solução oral e lamivudina comprimidos devem seguir as recomendações posológicas específicas para a formulação (ver secção 5.2).

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 Epivir 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 Epivir.

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 não ranhurados, recomenda-se que seja utilizada a formulação de Epivir 150 mg comprimidos ranhurados 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, utilizando a solução oral de Epivir, 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 Uma vez que são necessárias doses inferiores a 150 mg recomenda-se a utilização da solução oral		
15 a <30	150 mg	100 mg uma vez por dia
5 a <15	150 mg	50 mg uma vez por dia
<5	50 mg	25 mg uma vez por dia

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. A solução oral de Epivir 10 mg/ml pode ser a formulação mais apropriada para se alcançar a dose recomendada em crianças com compromisso renal e com pelo menos 3 meses de idade com peso inferior a 25 kg.

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

Epivir 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: Têm 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 Epivir 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 Epivir 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 Zeffix.

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 Epivir 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 Zeffix).

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 Epivir, quando comparadas com crianças às quais foi administrada a formulação em comprimidos. Sempre que possível em crianças, deve ser preferencialmente administrada a formulação de Epivir 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: Epivir 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).

Excipientes

Sódio: este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose unitária, ou seja, é 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 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 C_{max} (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, Epivir não deve ser administrado concomitantemente com outros análogos da citidina, tais como a emtricitabina. Além disso, Epivir 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).

A administração concomitante de solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) com uma dose única de 300 mg 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 $C_{m\acute{a}x}$ da lamivudina em adultos. Quando possível, evitar a administração concomitante crónica de Epivir 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 VIH-1 quando a administração concomitante crónica não pode ser evitada.

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 trimestre em mulheres grávidas não indicaram efeitos malformativos ou feto/neonatais. Epivir 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 que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a 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 Epivir na infeção por VIH.

As reações adversas consideradas no mínimo comnexo 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

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: 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 amino-ácido 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 genótípicas 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 Zeffix). 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 Epivir em toma única diária e Epivir 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 ≥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 Epivir comprimidos é bioequivalente à de Epivir 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 exibe 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, o Epivir 300 mg, uma vez por dia, demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, ao Epivir 150 mg, duas vezes por dia, relativamente à AUC_{24} 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 clínico 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 C_{max} 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 AUC_{0-24} 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 <i>Versus</i> 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

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina (E460)
Amidoglicolato de sódio
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Polissorbato 80.

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina (E460)
Amidoglicolato de sódio
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro preto (E172)
Macrogol
Polissorbato 80.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens com frasco de HDPE 5 anos

Embalagens com blisters de alumínio/PVC 2 anos

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens com frasco de HDPE 3 anos

Embalagens com blisters de alumínio/PVC 2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens contendo 60 comprimidos em frasco de polietileno de alta densidade (HDPE), com fecho resistente à abertura por crianças ou em blisters de folha de alumínio/PVC.

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens contendo 30 comprimidos em frasco de polietileno de alta densidade (HDPE), com fecho resistente à abertura por crianças ou em blisters de folha de alumínio/PVC.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort Holanda

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

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/96/015/001 (Embalagens com frasco)
EU/1/96/015/004 (Embalagens com blisters)

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/96/015/003 (Embalagens com frasco)
EU/1/96/015/005 (Embalagens com blisters)

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

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película

Data da primeira autorização: 08 de agosto de 1996
Data da última renovação: 28 de julho de 2006

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2001
Data da última renovação: 28 de julho de 2006

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>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 10 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém 10 mg de lamivudina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada dose de 15 ml contém 3g de sacarose (20 % p/v).

Para-hidroxibenzoato de metilo

Para-hidroxibenzoato de propilo

Cada dose de 15 ml contém 300 mg de propilenoglicol. Cada dose de 15 ml contém 39 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Epivir 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.

Epivir pode ser tomado com ou sem alimentos.

Epivir está também disponível em comprimidos para doentes que pesem pelo menos 14 kg (ver secção 4.4).

Doentes que alternem entre lamivudina comprimidos e lamivudina solução oral devem seguir as recomendações posológicas específicas para a formulação (ver secção 5.2).

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 Epivir é de 300 mg por dia. Esta pode ser administrada como 150 mg (15 ml) duas vezes por dia ou como 300 mg (30 ml) uma vez por dia (ver secção 4.4).

Crianças (com peso inferior a 25 kg):

Crianças desde um ano de idade: A dose recomendada é de 0,5 ml/kg (5 mg/kg) duas vezes por dia ou de 1 ml/kg (10 mg/kg) uma vez por dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Crianças desde os três meses até um ano de idade: A dose recomendada é de 0,5 ml/kg (5 mg/kg) duas vezes por dia. Se não for possível um regime de duas vezes por dia pode ser considerado um regime de uma vez por dia (10 mg/kg/dia). Deve ser tido em consideração que nesta população os dados para um regime de uma vez por dia são muito limitados (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).

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 à diminuição da depuração. A dose deve, por conseguinte, ser ajustada (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 (30 ml) ou 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) uma vez por dia ou 150 mg (15 ml) duas vezes por dia
30 a <50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) uma vez por dia
15 a <30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) uma vez por dia
5 a <15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) uma vez por dia
<5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) uma vez por dia

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. A solução oral de Eпивir 10 mg/ml pode ser a formulação mais apropriada para se alcançar a dose recomendada em crianças com compromisso renal e com pelo menos 3 meses de idade com peso inferior a 25 kg.

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

Epivir 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: Têm 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 Epivir 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 Epivir 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 Zeffix.

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 Epivir 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 Zeffix).

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).

Excipientes: Os doentes diabéticos devem ser informados de que cada dose (150 mg = 15 ml) contém 3 g de sacarose.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, com malabsorção de glucose-galactose ou com insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Epivir contém para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo. Estes produtos podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Este medicamento contém 39 mg de sódio por 15 ml, equivalente a 1.95% da recomendação da OMS para toma máxima diária de um adulto, 2 g de sódio.

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 Epivir, quando comparadas com crianças às quais foi administrada a formulação em comprimidos.

Sempre que possível em crianças, deve ser preferencialmente utilizado um regime apenas com comprimidos. Epivir solução oral administrado concomitantemente com medicamentos contendo sorbitol deve ser utilizado apenas quando um regime apenas com comprimidos não puder ser utilizado e os benefícios do tratamento superarem possíveis riscos incluindo baixa supressão vírica. Considerar a monitorização mais frequente da carga vírica de VIH-1 quando Epivir é utilizado com medicamentos contendo sorbitol, administrados cronicamente [por ex. Ziagen solução oral (ver secção 4.5)]. Apesar de não estudado, é esperado o mesmo efeito com outros poliálcoois com ação osmótica ou álcoois monossacáridos (ex.: xilitol, manitol, lactilol, manitol (ver secção 4.5)).

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: Epivir 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 interage. 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 C_{max} (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, Epivir não deve ser administrado concomitantemente com outros análogos da citidina, tais como a emtricitabina. Além disso, Epivir 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).

A administração concomitante de solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) com uma dose única de 300 mg 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, evitar a administração concomitante crónica de Epivir 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 VIH-1 quando a administração concomitante crónica não pode ser evitada (ver secção 4.4).

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 trimestre em mulheres grávidas não indicaram efeitos malformativos ou feto/neonatais. Epivir 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 indetetáveis 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 que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a 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 Epivir na infecção por VIH.

As reações adversas consideradas no mínimo comnexo 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

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: 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 Zeffix). 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 Epivir em toma única diária e Epivir 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 ≥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.

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 tenha impacto na qualidade farmacêutica e por isso, não se espera que altere o efeito clínico. Esta conclusão é baseada em informação físico-química e farmacocinética assumindo que o doente esmaga e transfere 100% do comprimido e o consome 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, o Epivir 300 mg, uma vez por dia, demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, ao Epivir 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 clínico 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 C_{max} 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 (µg.h/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 maior 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

Sacarose 20 % p/v (3 g/15 ml)
Para-hidroxibenzoato de metilo
Para-hidroxibenzoato de propilo
Ácido cítrico anidro
Propilenoglicol
Citrato de sódio
Aroma artificial de morango
Aroma artificial de banana
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Inutilizar a solução oral um mês após a abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo 240 ml de solução oral num frasco branco de polietileno de alta densidade (HDPE), com fecho resistente à abertura por crianças. A embalagem também inclui um adaptador em polietileno para a seringa e uma seringa doseadora de 10 ml composta por um tubo em polipropileno (com graduação em ml) e um êmbolo de polietileno.

A seringa doseadora destina-se a medir rigorosamente a dose prescrita de solução oral. As instruções para utilização estão incluídas na embalagem.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

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

EU/1/96/015/002

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

Data da primeira autorização: 08 de agosto de 1996

Data da última renovação: 28 de julho de 2006

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(VEIS) 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(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Comprimidos revestidos por película:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polónia

Solução oral:

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve 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 submissão dos RPS deste 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 e 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)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DO FRASCO DE 60 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA (150 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película
Lamivudina

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

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película
Comprimidos ranhurados

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Não conservar acima de 30°C

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort Holanda

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

EU/1/96/015/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica restrita de utilização em meios especializados.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

epivir 150 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO DE 60 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA (150 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película
Lamivudina

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

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película
Comprimidos ranhurados

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Não conservar acima de 30°C

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort Holanda

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

EU/1/96/015/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER DE 60 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA (150 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos revestidos por película
Lamivudina

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

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Não conservar acima de 30°C

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

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

EU/1/96/015/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

epivir 150 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**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos

Lamivudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DO FRASCO PARA SOLUÇÃO ORAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 10 mg/ml solução oral
Lamivudina

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

Cada ml de solução oral contém 10 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento também contém açúcar e conservantes: para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo, propilenoglicol e sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Conteúdo do frasco:
240 ml de solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Não conservar acima de 25°C

Inutilizar um mês após a primeira abertura

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

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

EU/1/96/015/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

epivir 10 mg/ml

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA SOLUÇÃO ORAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 10 mg/ml solução oral
Lamivudina

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

Cada ml de solução oral contém 10 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento também contém açúcar e conservantes: para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo, propilenoglicol e sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Conteúdo do frasco:
240 ml de solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Não conservar acima de 25°C

Inutilizar um mês após a primeira abertura

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort Holanda

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

EU/1/96/015/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DO FRASCO DE 30 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA (300 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película
Lamivudina

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

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Não conservar acima de 30°C

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort Holanda

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

EU/1/96/015/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

epivir 300 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO DE 30 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA (300 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película
Lamivudina

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

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Não conservar acima de 30°C

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

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

EU/1/96/015/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTER DE 30 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA (300 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película
Lamivudina

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

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de lamivudina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Não conservar acima de 30°C

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort Holanda

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

EU/1/96/015/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

epivir 300 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**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epivir 300 mg comprimidos
Lamivudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Epivir 150 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Epivir e para que é utilizado

Epivir é utilizado para o tratamento da infeção por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) em adultos e crianças.

A substância ativa de Epivir é a lamivudina. Epivir é um tipo de medicamento conhecido como um antirretrovírico. Pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos chamados *análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)*.

Epivir não cura completamente a infeção por VIH; reduz a carga vírica do VIH, mantendo-a a níveis baixos, e aumenta também o número de células CD4. As células CD4 são um tipo de glóbulos brancos que representam um papel importante na manutenção do funcionamento normal do sistema imunitário, ajudando no combate à infeção.

A resposta ao tratamento com Epivir varia entre doentes. O seu médico monitorizará a eficácia do seu tratamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar Epivir

Não tome Epivir

- se tem **alergia** à lamivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (*indicados na secção 6*).

Consulte o seu médico se pensa que isto se aplica a si.

Tome especial cuidado com Epivir

Algumas pessoas que tomam Epivir ou outras combinações terapêuticas para o VIH correm mais riscos de sofrer efeitos secundários graves. É necessário ter conhecimento destes riscos acrescidos:

- se tiver antecedentes de **doença do fígado**, incluindo hepatite B ou C (se tem infeção por hepatite B não interrompa o tratamento com Epivir sem aconselhamento médico pois a sua infeção pode

- regressar)
- se sofre de **obesidade** (especialmente se for mulher)
- **se tiver, ou a sua criança tiver, problemas renais**, poderá ser necessário alterar a sua dose. **Fale com o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.** Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises sanguíneas, enquanto estiver a tomar a sua medicação. **Consulte a secção 4 para mais informação.**

Esteja atento aos sintomas importantes

Algumas pessoas a tomar medicamentos para a infeção por VIH desenvolvem outras doenças que podem ser graves. Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar Epivir.

Leia a informação “Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH” na secção 4 deste folheto informativo

Outros medicamentos e Epivir

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

Lembre-se de informar o seu médico se começar a tomar nova medicação enquanto estiver a tomar Epivir.

Estes medicamentos não devem ser tomados com Epivir:

- medicamentos contendo sorbitol (normalmente líquidos) e outros álcoois açucarados (como o xilitol, manitol, lactitol ou maltitol), se tomados regularmente
- outros medicamentos que contenham lamivudina (usada para tratar a **infeção por VIH** ou a **infeção por hepatite B**)
- emtricitabina (usada para tratar a **infeção por VIH**)
- doses elevadas de **cotrimoxazol**, um antibiótico
- cladribina (usada para tratar a leucemia de células pilosas).

Informe o seu médico se estiver a ser tratado com algum destes medicamentos.

Gravidez

Se está grávida, se engravidar ou estiver a planejar engravidar, consulte o seu médico para discutir os potenciais riscos e benefícios, para si e para a criança, de tomar Epivir.

Epivir e medicamentos similares podem causar efeitos secundários nos bebés por nascer. Se tomou Epivir durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção por VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

Amamentação

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Uma pequena quantidade dos componentes de Epivir pode também passar para o leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível.**

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Epivir afete a sua capacidade para conduzir ou usar máquinas.

Epivir contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose unitária, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Epivir

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

Engula os comprimidos com água. Epivir pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se não conseguir engolir o(s) comprimido(s) inteiros, pode esmagá-los e adicioná-los a uma pequena quantidade de alimento ou bebida e tomar a totalidade da dose imediatamente.

Mantenha-se em contacto regular com o seu médico

Epivir ajuda-o a controlar a sua situação. É necessário continuar a tomá-lo todos os dias para impedir que a sua doença se agrave. Poderá ainda desenvolver outras infeções e doenças relacionadas com a infeção por VIH.

Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Epivir sem consultar o seu médico.

Quanto tomar

Adultos, adolescentes e crianças que pesem pelo menos 25 kg:

A dose habitual de Epivir é de 300 mg por dia. Esta pode ser tomada como 150 mg duas vezes por dia (deixando, aproximadamente, 12 horas de intervalo entre cada dose) ou como dois comprimidos de 150 mg uma vez por dia, de acordo com a indicação do seu médico.

Crianças que pesem pelo menos 20 kg e menos de 25 kg:

A dose habitual de Epivir é de 225 mg por dia. Esta pode ser dada como 75 mg (metade de um comprimido de 150 mg) de manhã e 150 mg (um comprimido inteiro de 150 mg) à noite ou 225 mg (um comprimido e meio de 150 mg) uma vez por dia, de acordo com a indicação do seu médico.

Crianças que pesem pelo menos 14 kg e menos de 20 kg:

A dose habitual de Epivir é de 150 mg por dia. Esta pode ser dada como 75 mg (metade de um comprimido de 150 mg) duas vezes por dia (deixando, aproximadamente, 12 horas de intervalo entre cada dose) ou 150 mg (um comprimido inteiro de 150 mg) uma vez por dia, de acordo com a indicação do seu médico.

Está também disponível uma solução oral para o tratamento de crianças com mais de 3 meses de idade, ou para pessoas que necessitem de uma dose menor que a habitual ou que não consigam engolir os comprimidos.

Se tiver, ou a sua criança tiver, problemas renais, poderá ser necessário alterar a sua dose.

Fale com o seu médico se isto se aplica a si ou à sua criança.

Se tomar mais Epivir do que deveria

Se tomar demasiado Epivir 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 Epivir.

Caso se tenha esquecido de tomar Epivir

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

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

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

Quando está em tratamento para o VIH, pode ser difícil dizer se um sintoma é um efeito secundário de Epivir ou de outros medicamentos que está a tomar, ou se é um efeito da própria doença por VIH. **Por isso, é muito importante que fale com o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

Para além dos efeitos secundários listados abaixo para Epivir, outras situações podem surgir durante a terapêutica combinada para a infeção por VIH.

É importante que leia a informação mais abaixo nesta secção sob “Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH”.

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- dor de cabeça
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- ficar enjoado (*vomitare*)
- diarreia
- dores de estômago
- cansaço, falta de energia
- febre (temperatura elevada)
- sensação geral de mal-estar
- dor e desconforto muscular
- dor nas articulações
- dificuldade em adormecer (*insónia*)
- tosse
- nariz irritado ou com corrimento
- erupção cutânea
- perda de cabelo (*alopecia*).

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

Efeitos secundários pouco frequentes que podem aparecer em análises ao sangue são:

- uma diminuição do número de células envolvidas na coagulação do sangue (*trombocitopenia*)
- contagem baixa de glóbulos vermelhos (*anemia*) ou contagem baixa de glóbulos brancos (*neutropenia*)
- elevação na quantidade de enzimas do fígado.

Efeitos secundários raros

Estes podem afetar **até 1 em 1.000** pessoas:

- reação alérgica grave que provoca inchaço da face, língua ou garganta que pode provocar dificuldades em engolir ou respirar

- inflamação do pâncreas (*pancreatite*)
- degradação do tecido muscular
- inflamação (*hepatite*).

Um efeito secundário raro que pode aparecer em análises ao sangue é:

- aumento de uma enzima chamada amilase.

Efeitos secundários muito raros

Estes podem afetar **até 1 em 10.000** pessoas:

- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue)
- formiguento ou dormência dos braços, pernas, mãos ou pés.

Um efeito secundário muito raro que pode aparecer em análises ao sangue é:

- falha na capacidade da medula óssea em produzir novos glóbulos vermelhos (*aplasia pura dos glóbulos vermelhos*).

Se tiver efeitos secundários

Informe o seu médico ou farmacêutico se algum dos efeitos secundários se agravar, se tornar problemático ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH

Terapêuticas combinadas incluindo o Epivir podem provocar o aparecimento de outras doenças durante o tratamento para a infeção por VIH.

Infeções antigas podem agravar-se

Pessoas com infeção avançada por VIH (SIDA) têm um sistema imunitário debilitado e são mais propensas a desenvolver infeções graves (infeções oportunistas). Quando estas pessoas iniciam o tratamento, pode acontecer que as infeções antigas e mascaradas se agravem, causando sinais e sintomas de inflamação. Estes sintomas são provavelmente devido ao sistema imunitário estar a ficar mais forte, de modo que o organismo começa a lutar contra estas infeções.

Para além das infeções oportunistas, depois de ter começado a tomar medicamentos para o tratamento da infeção por VIH, podem ocorrer doenças autoimunes (uma situação que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecido saudável do corpo). As doenças autoimunes podem surgir vários meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que começa nas mãos e nos pés e avança em direção ao tronco, palpitações, tremor ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para obter o tratamento necessário.

Se tiver quaisquer sintomas de infeção enquanto estiver a tomar Epivir:

Informe o seu médico imediatamente. Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

Pode ter problemas com os seus ossos

Alguns doentes em terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença óssea chamada *osteonecrose*. Com esta doença, parte do tecido ósseo morre, devido à diminuição do aporte de sangue ao osso.

As pessoas podem ter maior probabilidade de desenvolver esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool
- se o seu sistema imunitário estiver muito debilitado
- se tiverem excesso de peso.

Os sinais de osteonecrose incluem:

- rigidez nas articulações
- mal-estar e dores (especialmente na anca, joelho e ombro)

- dificuldade de movimentos.
- Se notar qualquer um destes sintomas:
Informe o seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Epivir

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem.

Não conservar acima de 30°C.

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 Epivir

A substância ativa de Epivir é a lamivudina.

Os comprimidos contêm também os seguintes componentes:

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio (sem glúten), estearato de magnésio.

Revestimento do comprimido: hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e polissorbato 80.

Qual o aspeto de Epivir e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Epivir 150 mg são acondicionados em embalagens contendo 60 comprimidos em frasco branco de polietileno ou em blister. Os comprimidos revestidos por película são brancos, em forma de losango, ranhurados, gravados com o código “GX CJ7” em ambas as faces.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Fabricante	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna ul. Grunwaldzka 189 60-322 Poznan Polónia	ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Holanda

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viiivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viiivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Epivir 10 mg/ml solução oral *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 ou para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Epivir e para que é utilizado

Epivir é utilizado para o tratamento da infeção por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) em adultos e crianças.

A substância ativa de Epivir é a lamivudina. Epivir é um tipo de medicamento conhecido como um antirretrovírico. Pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos denominados *análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)*.

Epivir não cura completamente a infeção por VIH; reduz a carga vírica do VIH, mantendo-a a níveis baixos, e aumenta também o número de células CD4. As células CD4 são um tipo de glóbulos brancos que representam um importante papel na manutenção do funcionamento normal do sistema imunitário, ajudando no combate à infeção.

A resposta ao tratamento com Epivir varia entre doentes. O seu médico monitorizará a eficácia do seu tratamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar Epivir

Não tome Epivir

- se tem **alergia** à lamivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (*indicados na Secção 6*).

Consulte o seu médico se pensa que isto se aplica a si.

Tome especial cuidado com Epivir

Algumas pessoas que tomam Epivir ou outras combinações terapêuticas para o VIH correm mais riscos de sofrer efeitos secundários graves. É necessário ter conhecimento destes riscos acrescidos:

- se tiver antecedentes de **doença do fígado**, incluindo hepatite B ou C (se tem infeção por hepatite B não interrompa o tratamento com Epivir sem aconselhamento médico pois a sua infeção pode regressar)

- se sofre de **obesidade** (especialmente se for mulher)
- **se tiver, ou a sua criança tiver, problemas renais**, poderá ser necessário alterar a sua dose. **Fale com o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.** Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises sanguíneas, enquanto estiver a tomar a sua medicação. **Consulte a secção 4 para mais informação.**

Esteja atento aos sintomas importantes

Algumas pessoas a tomar medicamentos para a infeção por VIH desenvolvem outras doenças que podem ser graves. Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar Epivir.

Leia a informação “Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH” na secção 4 deste folheto informativo.

Outros medicamentos e Epivir

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

Lembre-se de informar o seu médico se começar a tomar nova medicação enquanto estiver a tomar Epivir.

Estes medicamentos não devem ser tomados com Epivir:

- medicamentos contendo sorbitol (normalmente líquidos) ou outros álcoois açucarados (como o xilitol, manitol, lactitol ou maltitol), se tomados regularmente.
- outros medicamentos que contenham lamivudina (usada para tratar a **infeção por VIH** ou a **infeção por hepatite B**)
- emtricitabina (usada para tratar a **infeção por VIH**) doses elevadas de **cotrimoxazol**, um antibiótico
- cladribina (usada para tratar a leucemia de células pilosas).

Informe o seu médico se estiver a ser tratado com algum destes medicamentos.

Gravidez

Se está grávida, se engravidar ou estiver a planejar engravidar, consulte o seu médico para discutir os potenciais riscos e benefícios, para si e para a sua criança, de tomar Epivir.

Epivir e medicamentos similares podem causar efeitos secundários nos bebés por nascer. Se tomou Epivir durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção por VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

As crianças cujas mães tomaram NRTIs (medicamentos semelhantes a Epivir) durante a gravidez tiveram um risco reduzido de serem infetadas por VIH. Este benefício é superior ao risco de ter efeitos secundários.

Amamentação

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Uma pequena quantidade dos componentes de Epivir pode também passar para o leite materno. Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível.**

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Epivir afete a sua capacidade para conduzir ou usar máquinas.

Informações importantes sobre alguns dos componentes de Epivir

Se é diabético, por favor note que cada dose (150 mg = 15 ml) contém 3 g de açúcar.

Epivir contém sacarose. Se lhe foi dito pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar Epivir. A sacarose pode ser prejudicial aos seus dentes.

Epivir também contém conservantes (*parahidroxibenzoatos*) que podem provocar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Epivir contém sódio

Este medicamento contém 39 mg de sódio por 15 ml, equivalente a 1.95% da recomendação da toma máxima diária para um adulto.

3. Como tomar Epivir

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

Epivir pode ser tomado com ou sem alimentos.

Mantenha-se em contacto regular com o seu médico

Epivir ajuda-o a controlar a sua situação. É necessário continuar a tomá-lo todos os dias para impedir que a sua doença se agrave. Poderá ainda desenvolver outras infeções e doenças relacionadas com a infeção por VIH.

Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Epivir sem consultar o seu médico.

Quanto tomar

Adultos, adolescentes e crianças que pesem pelo menos 25 kg:

A dose habitual de Epivir é de 30 ml (300 mg) por dia. Esta pode ser tomada como 15 ml (150 mg) duas vezes por dia (deixando, aproximadamente, 12 horas de intervalo entre cada dose) ou como 30 ml (300 mg) uma vez por dia.

Crianças desde os 3 meses de idade que pesem menos de 25 kg:

A dose depende do peso corporal da criança. A dose habitual de Epivir é de 0,5 ml/kg (5 mg/kg) duas vezes por dia (deixando, aproximadamente, 12 horas de intervalo entre cada dose) ou 1 ml/kg (10 mg/kg) uma vez por dia.

Use a seringa para doseamento oral fornecida com a embalagem para medir a sua dose com precisão.

1. Remova a película de plástico da seringa/adaptador.
2. Remova o adaptador da seringa.
3. **Retire a tampa do frasco** e guarde-a num lugar seguro.
4. Segure o frasco com firmeza. **Coloque o adaptador de plástico no gargalo do frasco.**
5. **Insira a seringa** firmemente no adaptador.
6. Vire o frasco ao contrário.
7. **Puxe o êmbolo da seringa** até que esta contenha a primeira parte da sua dose completa.
8. Vire o frasco para a posição inicial. **Retire a seringa** do adaptador.
9. **Ponha a seringa na sua boca**, colocando a ponta da seringa contra o lado interior da sua bochecha. **Lentamente, pressione o êmbolo**, permitindo algum tempo para

- engolir. **Não** carregue com demasiada força para não esguichar o líquido diretamente para a sua garganta ou poderá engasgar-se.
10. **Repita os passos 5 a 9** da mesma forma até que tenha tomado a totalidade da sua dose. *Por exemplo, se a sua dose são 15 ml, irá precisar de tomar uma seringa e meia de medicamento.*
 11. **Retire a seringa do frasco e lave-a** bem com água limpa. Deixe-a secar completamente antes de voltar a usá-la.
 12. **Feche o frasco firmemente** com a tampa, deixando o adaptador colocado.

Inutilizar a solução oral um mês após a primeira abertura.

Se tiver, ou a sua criança tiver, um problema nos rins, a dose poderá ser alterada.

Fale com o seu médico se isto se aplica a si ou à sua criança.

Se tomar mais Epivir do que deveria

Se tomar demasiado Epivir 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 Epivir.

Caso se tenha esquecido de tomar Epivir

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

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

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

Quando está em tratamento para o VIH, pode ser difícil dizer se um sintoma é um efeito secundário de Epivir ou de outros medicamentos que está a tomar, ou se é um efeito da própria doença por VIH. **Por isso, é muito importante que fale com o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

Para além dos efeitos secundários listados abaixo para Epivir, outras situações podem surgir durante a terapêutica combinada para a infeção por VIH.

É importante que leia a informação mais abaixo nesta secção sob “Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH”.

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- dor de cabeça
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- ficar enjoado (*vomitar*)
- diarreia
- dores de estômago
- cansaço, falta de energia
- febre (temperatura elevada)
- sensação geral de mal-estar
- dor e desconforto muscular
- dor nas articulações

- dificuldade em adormecer (*insônia*)
- tosse
- nariz irritado ou com corrimento
- erupção cutânea
- perda de cabelo (*alopecia*).

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

Efeitos secundários pouco frequentes que podem aparecer em análises ao sangue são:

- uma diminuição do número de células envolvidas na coagulação do sangue (*trombocitopenia*)
- contagem baixa de glóbulos vermelhos (*anemia*) ou contagem baixa de glóbulos brancos (*neutropenia*)
- elevação na quantidade de enzimas do fígado.

Efeitos secundários raros

Estes podem afetar **até 1 em 1.000** pessoas:

- reação alérgica grave que provoca inchaço da face, língua ou garganta que pode provocar dificuldades em engolir ou respirar
- inflamação do pâncreas (*pancreatite*)
- degradação do tecido muscular
- inflamação (*hepatite*).

Um efeito secundário raro que pode aparecer em análises ao sangue é:

- aumento de uma enzima chamada amilase.

Efeitos secundários muito raros

Estes podem afetar **até 1 em 10.000** pessoas:

- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue)
- formigueiro ou dormência dos braços, pernas, mãos ou pés.

Um efeito secundário muito raro que pode aparecer em análises ao sangue é:

- falha na capacidade da medula óssea em produzir novos glóbulos vermelhos (*aplasia pura dos glóbulos vermelhos*).

Se tiver efeitos secundários

Informe o seu médico ou farmacêutico se algum dos efeitos secundários se agravar, se tornar problemático ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH

Terapêuticas combinadas incluindo o Efavirenz podem provocar o aparecimento de outras doenças durante o tratamento para a infeção por VIH.

Infeções antigas podem agravar-se

Pessoas com infeção avançada por VIH (SIDA) têm um sistema imunitário debilitado e são mais propensas a desenvolver infeções graves (infeções oportunistas). Quando estas pessoas iniciam o tratamento, pode acontecer que infeções antigas e mascaradas se agravem, causando sinais e sintomas de inflamação. Estes sintomas são provavelmente devido ao sistema imunitário estar a ficar mais forte, de modo que o organismo começa a lutar contra estas infeções.

Para além das infeções oportunistas, depois de ter começado a tomar medicamentos para o tratamento da infeção por VIH, podem ocorrer doenças autoimunes (uma situação que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecido saudável do corpo). As doenças autoimunes podem surgir vários meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas tais como fraqueza

muscular, fraqueza que começa nas mãos e nos pés e avança em direção ao tronco, palpitações, tremor ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para obter o tratamento necessário.

Se tiver quaisquer sintomas de infecção enquanto estiver a tomar Epivir:

Informe o seu médico imediatamente. Não tome outros medicamentos para a infecção sem o conselho do seu médico.

Pode ter problemas com os seus ossos

Alguns doentes em terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença óssea chamada *osteonecrose*. Com esta doença, parte do tecido ósseo morre, devido à diminuição do aporte de sangue ao osso.

As pessoas podem ter maior probabilidade de desenvolver esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool
- se o seu sistema imunitário estiver muito debilitado
- se tiverem excesso de peso

Os sinais de osteonecrose incluem:

- rigidez nas articulações
- mal-estar e dores (especialmente na anca, joelho e ombro)
- dificuldade de movimentos

Se notar qualquer um destes sintomas:

Informe o seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Epivir

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco.

Inutilizar um mês após a primeira abertura.

Não conservar acima de 25°C.

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 Epivir

A substância ativa de Epivir é a lamivudina.

A solução oral contém também os seguintes componentes: açúcar (3 g/15 ml de sacarose), para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo, ácido cítrico anidro, citrato de sódio, propilenoglicol, água, aroma artificial de banana e morango.

Este medicamento contém 300 mg de propilenoglicol em cada 15 ml.

Qual o aspeto de Epivir e conteúdo da embalagem

A solução oral de Epivir é acondicionada em frasco branco de polietileno, contendo 240 ml de solução. A embalagem inclui uma seringa doseadora e um adaptador da seringa ao frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**Fabricante**

ViiV Healthcare Trading Services UK
Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Irlanda

**Titular da Autorização de
Introdução no Mercado**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viiivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viiivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV.
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Epivir 300 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Epivir e para que é utilizado

Epivir é utilizado para o tratamento da infeção por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) em adultos e crianças.

A substância ativa de Epivir é a lamivudina. Epivir é um tipo de medicamento conhecido como um antirretrovírico. Pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos denominados *análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)*.

Epivir não cura completamente a infeção por VIH; reduz a carga vírica do VIH, mantendo-a a níveis baixos, e aumenta também o número de células CD4. As células CD4 são um tipo de glóbulos brancos que representam um importante papel na manutenção do funcionamento normal do sistema imunitário, ajudando no combate à infeção.

A resposta ao tratamento com Epivir varia entre doentes. O seu médico monitorizará a eficácia do seu tratamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar Epivir

Não tome Epivir

- se tem **alergia** à lamivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (*indicados na Secção 6*).

Consulte o seu médico se pensa que isto se aplica a si.

Tome especial cuidado com Epivir

Algumas pessoas que tomam Epivir ou outras combinações terapêuticas para o VIH correm mais riscos de sofrer efeitos secundários graves. É necessário ter conhecimento destes riscos acrescidos:

- se tiver antecedentes de **doença do fígado**, incluindo hepatite B ou C (se tem infeção por hepatite B não interrompa o tratamento com Epivir sem aconselhamento médico pois a sua infeção pode regressar)

- se sofre de **obesidade** (especialmente se for mulher)
- **se tiver problemas renais**, poderá ser necessário alterar a sua dose.
Fale com o seu médico se alguma destas situações se aplica a si. Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises sanguíneas, enquanto estiver a tomar a sua medicação.
Consulte a secção 4 para mais informação.

Esteja atento aos sintomas importantes

Algumas pessoas a tomar medicamentos para a infeção por VIH desenvolvem outras doenças que podem ser graves. Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar Epivir.

Leia a informação “Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH” na secção 4 deste folheto informativo.

Outros medicamentos e Epivir

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

Lembre-se de informar o seu médico se começar a tomar nova medicação enquanto estiver a tomar Epivir.

Estes medicamentos não devem ser tomados com Epivir:

- medicamentos contendo sorbitol (normalmente líquidos) ou outros álcoois açucarados (como o xilitol, manitol, lactitol ou maltitol), se tomados regularmente.
- outros medicamentos que contenham lamivudina (usada para tratar a **infeção por VIH** ou a **infeção por hepatite B**)
- emtricitabina (usada para tratar a **infeção por VIH**)
- doses elevadas de **cotrimoxazol**, um antibiótico
- cladribina (usada para tratar a leucemia de células pilosas).

Informe o seu médico se estiver a ser tratado com algum destes medicamentos.

Gravidez

Se está grávida, se engravidar ou estiver a planejar engravidar, consulte o seu médico para discutir os potenciais riscos e benefícios, para si e para a criança, de tomar Epivir.

Epivir e medicamentos similares podem causar efeitos secundários nos bebés por nascer. Se tomou Epivir durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção por VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

Amamentação

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Uma pequena quantidade dos componentes de Epivir pode também passar para o leite materno. Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível.**

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Epivir afete a sua capacidade para conduzir ou operar máquinas.

Epivir contém sódio:

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose unitária, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. **3. Como tomar Epivir**

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

Engula o comprimido com água. Epivir pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se não conseguir engolir o comprimido inteiro, pode esmagá-lo e adicioná-lo a uma pequena quantidade de alimento ou bebida e tomar a totalidade da dose imediatamente.

Mantenha-se em contacto regular com o seu médico

Epivir ajuda-o a controlar a sua situação. É necessário continuar a tomá-lo todos os dias para impedir que a sua doença se agrave. Poderá ainda desenvolver outras infeções e doenças relacionadas com a infeção por VIH.

Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Epivir sem consultar o seu médico.

Quanto tomar

Adultos, adolescentes e crianças que pesem pelo menos 25 kg:

A dose habitual é de um comprimido de 300 mg uma vez por dia.

Está também disponível uma dosagem de Epivir comprimidos de 150 mg para o tratamento de crianças desde os 3 meses de idade que pesem menos de 25 kg.

Está também disponível uma solução oral para o tratamento de crianças com mais de 3 meses de idade, ou para pessoas que necessitem de uma dose menor que a habitual ou que não consigam engolir os comprimidos.

Se tiver problemas renais, poderá ser necessário alterar a sua dose.

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

Se tomar mais Epivir do que deveria

Se tomar demasiado Epivir 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 Epivir.

Caso se tenha esquecido de tomar Epivir

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

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

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

Quando está em tratamento para o VIH, pode ser difícil dizer se um sintoma é um efeito secundário de Epivir ou de outros medicamentos que está a tomar, ou se é um efeito da própria doença VIH. **Por isso, é muito importante que fale com o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

Para além dos efeitos secundários listados abaixo para Epivir, outras situações podem surgir

durante a terapêutica combinada para a infeção por VIH.

É importante que leia a informação mais abaixo nesta secção sob “Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH”.

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- dor de cabeça
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- ficar enjoado (*vomitare*)
- diarreia
- dores de estômago
- cansaço, falta de energia
- febre (temperatura elevada)
- sensação geral de mal-estar
- dor e desconforto muscular
- dor nas articulações
- dificuldade em adormecer (*insónia*)
- tosse
- nariz irritado ou com corrimento
- erupção cutânea
- perda de cabelo (*alopecia*)

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

Efeitos secundários pouco frequentes que podem aparecer em análises ao sangue são:

- uma diminuição do número de células envolvidas na coagulação do sangue (*trombocitopenia*),
- contagem baixa de glóbulos vermelhos (*anemia*) ou contagem baixa de glóbulos brancos (*neutropenia*)
- elevação na quantidade de enzimas do fígado

Efeitos secundários raros

Estes podem afetar **até 1 em 1.000** pessoas:

- reação alérgica grave que provoca inchaço da face, língua ou garganta que pode provocar dificuldades em engolir ou respirar
- inflamação do pâncreas (*pancreatite*)
- degradação do tecido muscular
- inflamação (*hepatite*)

Um efeito secundário raro que pode aparecer em análises ao sangue é:

- aumento de uma enzima chamada amilase

Efeitos secundários muito raros

Estes podem afetar **até 1 em 10.000** pessoas:

- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue)
- formiguesiro ou dormência dos braços, pernas, mãos ou pés.

Um efeito secundário muito raro que pode aparecer em análises ao sangue é:

- falha na capacidade da medula óssea em produzir novos glóbulos vermelhos (*aplasia pura dos glóbulos vermelhos*).

Se tiver efeitos secundários

Informe o seu médico ou farmacêutico se algum dos efeitos secundários se agravar, se tornar problemático ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH

Terapêuticas combinadas incluindo o Epivir podem provocar o aparecimento de outras doenças durante o tratamento para a infeção por VIH.

Infeções antigas podem agravar-se

Pessoas com infeção avançada por VIH (SIDA) têm um sistema imunitário debilitado e são mais propensas a desenvolver infeções graves (infeções oportunistas). Quando estas pessoas iniciam o tratamento, pode acontecer que infeções antigas e mascaradas se agravem, causando sinais e sintomas de inflamação. Estes sintomas são provavelmente devido ao sistema imunitário estar a ficar mais forte, de modo que o organismo começa a lutar contra estas infeções.

Para além das infeções oportunistas, depois de ter começado a tomar medicamentos para o tratamento da infeção por VIH, podem ocorrer doenças autoimunes (uma situação que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecido saudável do corpo). As doenças autoimunes podem surgir vários meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que começa nas mãos e nos pés e avança em direção ao tronco, palpitações, tremor ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para obter o tratamento necessário.

Se tiver quaisquer sintomas de infeção enquanto estiver a tomar Epivir:

Informe o seu médico imediatamente. Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

Pode ter problemas com os seus ossos

Alguns doentes em terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença óssea chamada *osteonecrose*. Com esta doença, parte do tecido ósseo morre, devido à diminuição do aporte de sangue ao osso.

As pessoas podem ter maior probabilidade de desenvolver esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool
- se o seu sistema imunitário estiver muito debilitado
- se tiverem excesso de peso

Os sinais de osteonecrose incluem:

- rigidez nas articulações
- mal-estar e dores (especialmente na anca, joelho e ombro)
- dificuldade de movimentos.

Se notar qualquer um destes sintomas:

Informe o seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Epivir

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem.

Não conservar acima de 30°C.

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 Epivir

A substância ativa de Epivir é a lamivudina.

Os comprimidos contêm também os seguintes componentes:

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio (sem glúten), estearato de magnésio.

Revestimento do comprimido: hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro preto (E172), macrogol e polissorbato 80.

Qual o aspeto de Epivir e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Epivir 300 mg são acondicionados em embalagens contendo 30 comprimidos em frasco branco de polietileno ou em blister. Os comprimidos revestidos por película são cinzentos, em forma de losango, gravados com o código “GX EJ7” numa face.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Fabricante

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polónia

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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

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