

Dupla

fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina

Comprimido Revestido

300 mg e 300 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

DESTINAÇÃO INSTITUCIONAL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dupla

fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo frasco com 30 comprimidos revestidos de 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila e 300 mg de lamivudina.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

fumarato de tenofovir desoproxila 300mg

lamivudina 300mg

excipiente q.s.p..... 1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, amarelo de quinolina laca de alumínio, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e amarelo crepúsculo laca de alumínio.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dupla (fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina) em combinação com outros agentes antirretrovirais é indicado para o tratamento de infecção por HIV-1 em adultos.

O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é terapia de escolha para pacientes sem tratamento para AIDS e tuberculose, que deve ser iniciada em até oito semanas após o paciente iniciar o tratamento para tuberculose. Em pacientes que já tiveram tratamento prévio, o uso de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina deve ser orientado por exames laboratoriais e pelo histórico de tratamento. O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é um comprimido que possui uma associação em dose fixa da combinação de fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina. Ambos os componentes agem pela inibição da enzima transcriptase reversa.

Os seguintes fatores devem ser considerados ao iniciar uma terapia com fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina para o tratamento de infecção por HIV-1:

O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não deve ser utilizado em combinação com outros medicamentos que contenham lamivudina ou fumarato de tenofovir desoproxila. Não se recomenda utilizar o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina como componente de um programa de administração com três nucleosídeos. Em razão das semelhanças entre entricitabina e lamivudina, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina também não deve ser coadministrado com produtos que

tenham entricitabina. A lamivudina e a zalcitabina podem inibir a fosforilação intracelular uma da outra. Portanto, o uso de lamivudina em combinação com zalcitabina não é recomendado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A importância da combinação de fármacos no tratamento da AIDS tem sido muito estudada desde 1996, sendo que a combinação de dois ou mais compostos pode ser de extremo benefício para o paciente. Estes fármacos agem em diferentes locais de ação, diminuindo a dose individual de cada um deles, já que agem em sinergia, apresentando, portanto, menos eventos adversos, além de diminuir o desenvolvimento de possível resistência ao fármaco. (1)

Para controlar a infecção pelo HIV e a replicação viral no sistema imune e, conseqüentemente, a progressão da enfermidade, é necessário que a terapia antirretroviral consiga uma supressão viral máxima, com carga viral indetectável no plasma (viremia plasmática). Dessa forma, o regime terapêutico deve ser suficientemente potente para conseguir após 6 meses de início da terapia uma viremia plasmática indetectável, menor que 400 cópias/ml ou menos que 50 cópias/ml (utilizando técnicas laboratoriais mais avançadas). Conseguindo manter a supressão viral, ocorre a restauração do sistema imune. (2)

A eleição do tratamento em pacientes com HIV que nunca tenham recebido nenhuma intervenção é um dos momentos mais importantes para conseguir controlar a progressão da AIDS, já que neste momento inicial o tratamento possui uma eficácia maior. (3)

Em uma metanálise publicada, 7 estudos clínicos com adultos portadores de HIV, que nunca tinham recebido tratamento, foram avaliados. Foram incluídos nestes estudos um total de 3807 pacientes e apesar dos estudos se diferenciarem nos critérios de inclusão, os autores concluíram que a associação tenofovir com lamivudina foi a combinação que proporcionou melhores resultados. (3)

A associação lamivudina e tenofovir é ativa contra o vírus do HIV e HBV, não sendo indicada em pacientes sem indicação de terapias antirretrovirais, devido ao risco do desenvolvimento de resistência precoce ao HIV. Estudos utilizando os dois fármacos têm demonstrado uma importante queda na carga viral sérica, normalização das transaminases e melhora histológica. (4)

Em um estudo, para avaliar a eficácia desta associação, 21 pacientes co-infectados com HIV-HBV foram randomizados e receberam 300 mg de tenofovir ou 300 mg de lamivudina ou a associação lamivudina + tenofovir. O monitoramento dos pacientes foi realizado por 56 dias, sendo que todos os tratamentos foram efetivos em diminuir a replicação do HBV. O benefício da utilização da associação lamivudina e tenofovir é a diminuição do desenvolvimento da resistência viral. (5)

Em outro estudo, vinte pacientes co-infectados com vírus HIV e HBV, que já estavam recebendo lamivudina há 108 semanas, receberam 245 mg de tenofovir como parte de sua terapia antirretroviral, por 52 semanas, onde a HBV DNA polimerase foi monitorada para observar se não havia mutação viral associada à resistência de lamivudina. Uma diminuição significativa foi observada na replicação viral do HBV e nos níveis de alanina aminotransferase. Tanto a lamivudina como o tenofovir foram bem tolerados. Desta forma, a utilização de tenofovir em adição a terapia antiviral, pode ser benéfica para diminuição da replicação do vírus HBV em pacientes com HIV, além de não provocar mutações virais resistentes. (6)

A associação de lamivudina + tenofovir é a terapia de escolha para pacientes virgens de tratamento com AIDS e tuberculose, que deve ser iniciada em até oito semanas após o paciente iniciar o tratamento para tuberculose. Para pacientes com infecção concomitante por HIV e HBV, a associação lamivudina (300mg) e tenofovir (300mg) também é tratamento de escolha. (7)

Tanto a lamivudina (150mg duas vezes ao dia ou 300mg uma vez ao dia) como o tenofovir (300 mg uma vez ao dia) são fármacos aprovados para o tratamento de pacientes com infecção por HIV em combinação com outros agentes atiretrovirais. (8)

(1) CLERCQ E.D. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the Discovery of HIV. International Journal of Antimicrobial Agents, v. 33, p. 307-320, 2009.

(2) LLAVE et al.; Capítulo 32 – Principios generales del tratamiento antirretroviral, p. 385-402.

Disponível em <http://saei.org/hemero/libros/c32.pdf>. Acesso em 06/11/2011

(3) PASCUET E. R.& CURRAN A. Papel actual de tenofovir em la clínica. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin., v.26 (supl.8), p. 45-54, 2008.

(4) FERREIRA M. S.; FOCACCIA R.; SANTOS E. B.; PAVAN M. H. P. Co-infecção HIV-VHB. BJID, v. 10 (Supl.1), p. 67-71, 2006.

(5) LEWIN et al.; Viral dynamics of hepatitis B virus (HBV) DNA in HIV-1-HBV coinfecting individuals; similar effectiveness of lamivudine, tenofovir or combination therapy. Hepatology, v. 49(4), p. 1113-1121, 2009.

(6) NELSON et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. AIDS, v. 17, p. 7-10, 2003

(7) WHO – World Health Organization, Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach, 156 pg. 2010.

(8) FAUCI et al, Harrison Medicina Interna, Capítulo 182 – Doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana: AIDS e distúrbios relacionados. Editora McGrawHill, 17ª edição, 2008.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Tenofovir: O fumarato de tenofovir desoproxila é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato. O fumarato de tenofovir desoproxila requer uma hidrólise inicial do diéster para conversão para tenofovir e subsequentes fosforilações por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato – metabólito ativo. O tenofovir difosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural, desoxiadenosina 5'-trifosfato e, após a incorporação no DNA, causa a terminação da cadeia do DNA. O tenofovir difosfato é um fraco inibidor das polimerases alfa e beta do DNA mamífero e da polimerase gama do DNA mitocondrial.

Atividade antiviral: Avaliou-se a atividade antiviral do tenofovir contra diversas cepas de HIV-1 em linhagens celulares linfoblastóides, em monócitos/macrófagos primários e em linfócitos do sangue periférico. A CE50 (concentração efetiva 50%) do tenofovir situou-se no intervalo de 0,04 µM e 8,5 µM. Em estudos de associação farmacológica do tenofovir com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não

nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), observaram-se efeitos aditivos e sinérgicos. O tenofovir demonstrou atividade antiviral em cultura de células contra os subtipos A, B, C, D, E, F, G, e O do HIV-1 (com valores de CE50 variando de 0,5 µM a 2,2 µM) e atividade específica contra cepas de HIV-2 (valores de CE50 variaram de 1,6 µM a 5,5 µM).

Lamivudina: A lamivudina é um análogo de nucleosídeo sintético. Em nível intracelular, a lamivudina é fosforilada ao seu metabólito ativo 5'-trifosfato, trifosfato de lamivudina (3TC-TP) que apresenta uma meia vida intracelular de 16-19 horas. O principal mecanismo de ação do 3TCTP é a inibição da transcriptase reversa (RT) através da terminação da cadeia de DNA após a incorporação do análogo de nucleotídeo. A lamivudina 5-trifosfato é um fraco inibidor das polimerases alfa e beta do DNA mamífero e da polimerase gama do DNA mitocondrial e também um fraco inibidor das atividades dependentes do RNA e do DNA da transcriptase reversa do HIV, com principal mecanismo de ação sendo o término da cadeia de transcriptase reversa do HIV. Foi demonstrado que a lamivudina atua de modo aditivo ou sinérgico com outros agentes anti-HIV.

A lamivudina não interfere no metabolismo dos desoxinucleotídeos celulares e exerce pouco efeito sobre o conteúdo de DNA das mitocôndrias e células de mamíferos.

In vitro, a lamivudina demonstra baixa citotoxicidade em linfócitos do sangue periférico, linhagens celulares estabelecidas de linfócitos e monócitos macrófagos e em uma variedade de células-mãe medulares. Por conseguinte, a lamivudina possui, *in vitro*, um alto índice terapêutico.

A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração no aminoácido M184V próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa (TR) viral. Esta variante surge tanto *in vitro* quanto em pacientes infectados pelo HIV-1 tratados com terapia antirretroviral contendo lamivudina. O mutante M184V apresenta suscetibilidade altamente reduzida à lamivudina e capacidade de replicação viral diminuída *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que os isolados virais resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a este fármaco quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica de tais descobertas ainda não está bem definida.

Farmacocinética

Tenofovir

Após a administração oral em jejum de uma dose única de 300 mg de tenofovir a pacientes infectados com HIV-1, as concentrações séricas máximas do componente são alcançadas em $1,0 \pm 0,4$ hora. A ligação *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas é <0,7% e não depende da concentração em um intervalo de 0,01-25 µg/ml. Aproximadamente 70-80% da dose intravenosa de tenofovir são recuperados inalterados na urina. Tenofovir é eliminado por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma dose oral única de tenofovir, a meia-vida de eliminação terminal de tenofovir é de aproximadamente 17 horas.

Absorção: O fumarato de tenofovir desoproxila é uma pró-droga diéster, hidrossolúvel, do composto ativo tenofovir. A biodisponibilidade oral em jejum do tenofovir é de aproximadamente 25%. Após a administração oral em jejum de uma dose única de 300 mg a pacientes infectados com HIV-1, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas em $1,0 \pm 0,4$ horas. Os valores da C_{max} e da

AUC são de $0,30 \pm 0,09$ µg/ml e $2,29 \pm 0,69$ µg·hr/ml, respectivamente. A farmacocinética do tenofovir é proporcional à dose administrada, não sendo afetada pela administração repetida.

Efeitos dos alimentos na absorção oral: A administração de tenofovir após uma refeição hipercalórica (~700 a 1.000 kcal, contendo 40% a 50% de gorduras) aumenta a biodisponibilidade oral, com uma elevação da AUC_{0-infinito} do tenofovir de aproximadamente 40% e da C_{max} de aproximadamente 14%. Entretanto, a administração de tenofovir com uma refeição leve não teve um efeito significativo na farmacocinética do fármaco quando comparada com a administração do fármaco em jejum. Os alimentos retardam em cerca de 1 hora o tempo até atingir a C_{max} do fármaco. Os valores da C_{max} e da AUC do tenofovir são de $0,33 \pm 0,12$ µg/ml e $3,32 \pm 1,37$ µg·hr/ml, após a múltipla administração pós-prandial de tenofovir 300 mg uma vez ao dia, quando o conteúdo da refeição não foi controlado.

Distribuição: *In vitro*, a ligação do tenofovir às proteínas séricas ou plasmáticas humanas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respectivamente, no intervalo de concentração de 0,01 a 25 µg/ml. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de $1,3 \pm 0,6$ l/kg e $1,2 \pm 0,4$ l/kg, após a administração endovenosa de 1,0 mg/kg e 3,0 mg/kg de tenofovir, respectivamente.

Metabolismo e eliminação: Estudos *in vitro* indicam que nem o tenofovir desopoxila nem o tenofovir são substratos para as enzimas do sistema CYP.

Após a administração IV de tenofovir, cerca de 70%-80% da dose são recuperados na urina como tenofovir inalterado no período de 72 horas. Após a administração oral da dose única de tenofovir, a meia vida de eliminação final do tenofovir é de aproximadamente 17 horas. Após a administração oral múltipla (pós-prandial) de tenofovir 300 mg uma vez ao dia, $32 \pm 10\%$ da dose administrada são recuperados na urina no período de 24 horas.

O tenofovir é excretado essencialmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Outros compostos que também são eliminados pelos rins podem competir com o tenofovir pela eliminação.

Lamivudina

Após a administração oral, a lamivudina é rapidamente absorvida e extensamente distribuída. Após administração oral de doses múltiplas de lamivudina 300 mg uma vez ao dia durante 7 dias a 60 voluntários saudáveis, a C_{max} em estado de equilíbrio (C_{max,ss}) era $2,04 \pm 0,54$ mcg/ml (\pm DP médio) e a AUC após 24 horas em estado de equilíbrio (AUC_{24,ss}) era $8,87 \pm 1,83$ mcg·h/ml. A ligação à proteína plasmática é baixa. Aproximadamente 70% de uma dose intravenosa de lamivudina são recuperados inalterados na urina. O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação menor. Em seres humanos, o único metabólito conhecido é o metabólito transsulfoxida (aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas).

Absorção: A lamivudina é bem absorvida a nível gastrointestinal e a biodisponibilidade do fármaco por via oral em adultos situa-se normalmente entre 80 e 85%. Após administração oral, o tempo médio (T_{max}) para atingir a concentração sérica máxima (C_{max}) é de cerca de 1 hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em 2 doses, com intervalo de 12 horas), a C_{max} é da ordem de 1- 1,9 mcg/ml. Não há necessidade de nenhum ajuste da dose quando a lamivudina é administrada junto com alimentos, visto não haver alteração da sua biodisponibilidade (baseada na AUC), mesmo tendo sido observado um atraso do T_{max} e redução da C_{max} (redução de até 47%). A administração com uma refeição rica em gordura,

em um estudo de biodisponibilidade de dose única, não produziu alteração na AUC_{últ}, AUC e C_{max} para lamivudina.

Distribuição: A partir de estudos com o medicamento por via intravenosa, foi constatado ser o volume médio de distribuição de 1,3l/kg e a meia-vida terminal média de eliminação de 5 a 7 horas. A lamivudina exibe farmacocinética linear na faixa de doses terapêuticas e caracteriza-se por sua baixa ligação à principal proteína plasmática, a albumina. Dados limitados demonstraram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A relação média entre a concentração de lamivudina no LCR e no soro dentro de 2 a 4 horas após a administração oral foi de cerca de 0,12. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração ou a relação com qualquer eficácia clínica.

Metabolismo e eliminação: O *clearance* sistêmico médio da lamivudina é de aproximadamente 0,32l/h/kg, com *clearance* predominantemente renal (> 70%) através de secreção tubular ativa (sistema de transporte catiônico orgânico), porém com pouco metabolismo hepático (< 10%). A molécula ativa, lamivudina trifosfato intracelular, possui uma meia vida prolongada na célula (16 a 19 horas), comparada à meia vida da lamivudina plasmática (5 a 7 horas). Em 60 voluntários adultos saudáveis, 300mg de lamivudina administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a 150mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC₂₄ e à C_{max} do trifosfato intracelular.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

A segurança e eficácia de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina em pacientes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Atenção - O Uso Incorreto Causa Resistência do Vírus da AIDS e Falha no Tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Coadministração com Produtos Relacionados: o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é um comprimido em dose fixa da combinação de fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina. O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não deve ser coadministrado com outros medicamentos que contenham tenofovir ou lamivudina. Em razão das semelhanças entre entricitabina e lamivudina, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina também não deve ser coadministrado com produtos que contenham entricitabina. Além disso, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não deve ser utilizado em combinação com o adefovir dipivoxil.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose: foram relatados casos, inclusive fatais, de acidose láctica e hepatomegalia grave com o uso de análogos de nucleosídeo isoladamente ou em combinação com

outros antirretrovirais. A maioria desses casos foi com mulheres. A obesidade e a exposição prolongada ao nucleosídeo podem ser fatores de risco. Cuidados devem ser tomados ao se administrar análogos de nucleosídeo a qualquer paciente com fatores de risco conhecidos para doença hepática; porém, também foram relatados casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolver sinais clínicos ou laboratoriais de acidose láctica ou hepatotoxicidade evidente (que pode incluir hepatomegalia com esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas de transaminase).

Exacerbação aguda grave de hepatite B em pacientes co-infectados com HIV-1 e VHB

Exacerbações da hepatite pós-tratamento: recomenda-se que todos os pacientes com HIV sejam testados quanto à presença do vírus da hepatite B (VHB) antes de iniciar a terapia antirretroviral. O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não é indicado para o tratamento de infecção crônica por VHB e a segurança e a eficácia de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não foram estabelecidas em pacientes co-infectados com VHB e HIV. Devido ao risco de desenvolvimento de resistência ao HIV-1, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina somente deve ser usado em pacientes co-infectados com HIV-1 e VHB como parte de um programa de combinação antirretroviral adequado. Foram relatadas exacerbações agudas graves da hepatite B nos pacientes após a interrupção de lamivudina ou fumarato de tenofovir desoproxila. A função hepática deve ser atentamente monitorada com acompanhamento clínico e laboratorial por pelo menos vários meses em pacientes co-infectados com HIV e VHB os quais interromperem a administração de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. Se for adequado, pode-se justificar a retomada da terapia anti-hepatite B. Em pacientes com doença ou cirrose hepática avançada, a interrupção do tratamento com medicamento anti-hepatite B não é recomendada, já que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode levar a uma descompensação hepática.

Reincidência ou piora de insuficiência renal: O tenofovir é eliminado principalmente pelos rins. Houve o relato de insuficiência renal, inclusive casos de insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi (dano tubular renal com hipofosfatemia grave), em associação com o uso de fumarato de tenofovir desoproxila. Recomenda-se calcular a depuração de creatinina em todos os pacientes antes do início da terapia e conforme considerado clinicamente adequado durante a terapia com o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. Deve-se fazer o monitoramento de rotina da depuração de creatinina e fósforo sérico e dosagem de glicose e proteína na urina nos pacientes com risco de insuficiência renal e antes do início de um tratamento com o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina.

Evite o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina com uso recente ou concomitante de um agente nefrotóxico (ex.: AINES). Casos de insuficiência renal aguda após o início de doses elevadas ou múltiplos AINES foram relatados em pacientes infectados pelo HIV com fatores de risco para disfunção renal que pareciam estáveis. Alguns pacientes necessitaram de internação e terapia renal substitutiva.

Alternativas aos AINES devem ser consideradas, se necessário, em pacientes com risco de disfunção renal.

Piora ou dor óssea persistente, dor nas extremidades, fraturas e / ou dor muscular ou fraqueza pode ser manifestações de tubulopatia renal proximal e uma avaliação da função renal deve ser realizada nesses pacientes.

Risco de descompensação hepática no uso em programas à base de interferon e ribavirina: estudos *in vitro* mostraram que a ribavirina pode reduzir a fosforilação de análogos de nucleosídeo de pirimidina, tais como a lamivudina, componente presente no fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. Embora não tenha sido observada qualquer evidência de interação farmacocinética ou farmacodinâmica (ou seja, perda de supressão virológica do HIV/VHC) quando ribavirina foi coadministrada com lamivudina em pacientes coinfectados com HIV-1/VHC, ocorreu descompensação hepática (às vezes fatal) em pacientes coinfectados com HIV/VHC que receberam terapia antirretroviral de combinação para HIV e interferon alfa com ou sem ribavirina. Os pacientes que receberam interferon alfa com ou sem ribavirina e fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina devem ser atentamente monitorados quanto a toxicidades associadas ao tratamento, especialmente descompensação hepática. A descontinuação do tratamento com o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina deve ser considerada como clinicamente adequada. Também devem ser consideradas redução de dose ou a interrupção do interferon alfa, ribavirina ou ambos se for observada piora das toxicidades clínicas, inclusive descompensação hepática (ou seja, Childs Pugh >6).

Efeitos ósseos

Reduções na Densidade Mineral Óssea (DMO): em ensaios clínicos em adultos infectados pelo HIV-1, o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) foi associado a reduções ligeiramente maiores na DMO e a aumentos dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, sugerindo um aumento da renovação óssea em relação aos comparadores. Os níveis séricos de hormônio da paratireoide e 1,25 níveis de vitamina D também foram maiores em indivíduos que receberam TDF. Não são conhecidos os efeitos das alterações associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila sobre a densidade mineral óssea e dos marcadores bioquímicos sobre a saúde óssea de longo prazo e o risco de fratura futura.

Defeito na mineralização óssea: foram relatados casos de osteomalácia (associada à tubulopatia renal proximal) manifestados como dor óssea ou dor nas extremidades e que podem contribuir para fraturas, foram relatados em associação com o uso de fumarato de tenofovir desoproxila. Artralgias e dor ou fraqueza muscular também foram relatados em casos de tubulopatia renal proximal. Hipofosfatemia e osteomalácia secundária a tubulopatia renal proximal deve ser considerada em doentes com risco de disfunção renal que apresentam piora ou sintomas ósseos ou musculares persistentes durante o tratamento com tenofovir (TDF), um dos componentes de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. O monitoramento da densidade mineral óssea deve ser considerado para pacientes infectados com HIV-1 com histórico de fratura óssea patológica ou com risco de osteopenia. Embora o efeito da suplementação com cálcio e vitamina D não tenha sido estudado, essa suplementação pode ser benéfica para todos os pacientes. Se houver suspeita de anomalias ósseas, deve-se obter a consulta apropriada.

Síndrome da Reconstituição Imune (SRI): A SRI foi relatada em pacientes infectados pelo HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo lamivudina e tenofovir. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, os pacientes cujo sistema imunológico responde ao tratamento, podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas assintomática ou residuais (tais como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, ou tuberculose), que pode necessitar de avaliação adicional e tratamento.

Os distúrbios autoimunes (como a doença de Graves, a polimiosite e a síndrome de Guillain-Barré) também foram relatados no cenário de reconstituição imune, no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Redistribuição de gordura: Nos pacientes que receberam terapia antirretroviral, foram relatados casos de redistribuição/acúmulo de gordura corporal, incluindo obesidade central, acúmulo de gordura na região dorsocervical (corcova de búfalo), definhamento periférico, definhamento facial, intumescência dos seios e aparência de paciente com síndrome de *Cushing*. O mecanismo e as consequências de longo prazo destes eventos são atualmente desconhecidos. A relação causal não foi estabelecida.

Falha virológica precoce: estudos clínicos em pacientes infectados com HIV demonstraram que determinadas terapias que contêm somente três inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (NRTIs) em geral são menos eficazes do que terapias com três fármacos contendo dois NRTIs em combinação com um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo ou um inibidor da protease do HIV-1. Em particular, houve relatos de uma alta taxa de falha virológica e de surgimento de resistência em estágio inicial em pacientes com HIV quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi combinado com lamivudina e abacavir bem como com lamivudina e didanosina em terapia de administração uma vez ao dia. Por conseguinte, os regimes triplos de nucleosídeos devem ser utilizados com precaução. Monitore cuidadosamente e considere a modificação do tratamento.

Pancreatite: foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com lamivudina, um componente de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. Contudo, não se sabe ao certo se o desenvolvimento dessa doença se deve ao tratamento medicamentoso ou à infecção por HIV subjacente. É necessário considerar a possibilidade de pancreatite toda vez que o paciente se queixar de dor abdominal, náuseas e vômitos ou quando apresentar níveis elevados de marcadores bioquímicos. Deve-se suspender o uso de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Atenção - O uso incorreto causa resistência do vírus da AIDS e falha no tratamento.

Este medicamento contém lactose.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade.

Tenofovir

Estudos de toxicologia em ratos, cães e macacos, causou toxicidade óssea quando expostos (baseados nas AUCs) a níveis maiores ou iguais a 6 vezes que os observados em humanos. Em macacos, a toxicidade

óssea foi diagnosticada como osteomalácia. A osteomalácia observada em macacos pareceu ser reversível com a redução da dose ou interrupção do uso do tenofovir. Em ratos e cães, a toxicidade óssea se manifestou com uma redução da densidade mineral. O(s) mecanismo(s) da toxicidade óssea subjacente é (são) desconhecido(s). Evidências de toxicidade renal foram observadas em 4 espécies animais.

Elevação da creatinina sérica, uréia, glicosúria, proteinúria, fosfatúria e/ou calciúria e redução do fosfato sérico foram observados em graus variados nesses animais. Essas toxicidades foram observadas quando expostos (baseado nas AUCs) a concentrações de 2 a 20 vezes maiores que as observadas em humanos. A relação entre as anormalidades renais, particularmente a fosfatúria e a toxicidade óssea não é conhecida.

Estudos de longo prazo em ratos e camundongos para avaliação da carcinogenicidade oral do fumarato de tenofovir desoproxila foram feitos sob exposições de aproximadamente 16 vezes (camundongos) e 5 vezes (ratos) em relação aos níveis observados em humanos na dose terapêutica para a infecção pelo HIV-1. Na dose mais alta, em camundongas, adenomas hepáticos aumentaram quando submetidos à exposição 16 vezes à de humanos. Em ratos, o estudo foi negativo para achados carcinogênicos sob exposições de até 5 vezes às observadas em humanos na dose terapêutica.

O fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se mutagênico no ensaio do linfoma, em camundongos, *in vitro* e negativo em teste de mutagenicidade bacteriana *in vitro* (teste de Ames). Em um ensaio *in vivo* de micronúcleos, o fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se negativo quando administrado em camundongos.

Não se registraram efeitos sobre a fertilidade, o acasalamento ou o desenvolvimento embrionário precoce, após a administração do fumarato de tenofovir desoproxila a ratos em dose equivalente a 10 vezes a dose humana baseada em comparações de superfícies corpóreas, por 28 dias pré-acasalamento e para ratas por 15 dias pré-acasalamento até o dia 7 de gestação. Observou-se, contudo, uma alteração do ciclo do cio nas fêmeas.

Lamivudina

Os resultados dos estudos de carcinogenicidade de lamivudina oral a longo prazo em ratos e camundongos não mostraram qualquer potencial carcinogênico. A lamivudina também não foi mutagênica e genotóxica.

Estudos de reprodução em animais não mostraram evidências de teratogenicidade e não mostraram nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina. A lamivudina causou pequenos aumentos na perda embrionária precoce quando administrada a coelhas grávidas, a níveis de exposição comparáveis aos obtidos no homem. No entanto, não houve evidência de perda de embriões em ratos com níveis de exposição de cerca de 35 vezes a exposição clínica (com base na C_{máx}).

População especial de pacientes

Gravidez

Tenofovir: foram feitos estudos de reprodução em ratos e coelhos em dose até 14 e 19 vezes a dose humana com base em comparações da área da superfície corporal. Tais estudos não revelaram qualquer

evidência de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto causado pelo tenofovir. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Categoria de risco B: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Lamivudina: estudos em ratas grávidas mostraram que a lamivudina (3TC) é transferida para o feto através da placenta. Estudos de reprodução com 3TC administrados por via oral foram realizadas em ratos e coelhos, com doses que produzem níveis plasmáticos até 35 vezes superiores da dose recomendadas para adultos com HIV e nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada. Evidência de letalidade embrionária foi observada em coelho, mas não houve nenhuma indicação desse efeito em rato.

A farmacocinética de lamivudina em gestantes foi semelhante à obtida após o parto e em mulheres adultas não gestantes. As concentrações de lamivudina foram em geral semelhantes em amostras séricas do cordão umbilical, maternas e neonatais. Em um subgrupo de pacientes que forneceram amostras de líquido amniótico após a ruptura natural das membranas, as concentrações de lamivudina no líquido amniótico variaram de 1,2 a 2,5 mcg/ml (150 mg duas vezes ao dia) e 2,1 a 5,2 mcg/ml (300 mg duas vezes ao dia) e foram em geral mais que duas vezes maior que os níveis séricos maternos. Além disso, outros estudos em humanos demonstraram que a lamivudina atravessa a placenta. A administração de lamivudina durante a gravidez só deve ser considerada se os benefícios esperados forem maiores do que qualquer risco possível.

Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Pelo fato de estudos de reprodução animal nem sempre serem preditivos da resposta humana, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina deve ser utilizado durante a gravidez somente se for claramente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Recomenda-se que as mulheres infectadas com HIV-1, como regra geral, não amamentem para evitar a possível transmissão pós-natal do HIV-1. Estudos em ratos demonstraram que tenofovir e lamivudina são secretados no leite. Amostras de leite materno obtidas de cinco mães infectadas com HIV-1 na primeira semana pós-parto mostraram que o tenofovir é excretado no leite humano. A lamivudina também é excretada no leite humano. Em um estudo, após a administração oral repetida de lamivudina, 150 mg duas vezes ao dia (em combinação a 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia) ou 300 mg de lamivudina duas vezes ao dia (em combinação a 300 mg de zidovudina ou em uma associação em dose fixa), esta foi eliminada no leite materno humano (0,5 a 8,2 microgramas/ml) em concentrações semelhantes às encontradas no soro. Em outros estudos, após a administração oral repetida de 150 mg de lamivudina

duas vezes ao dia, a proporção leite materno: soro materno variou entre 0,6 e 3,3. A concentração média de lamivudina no soro infantil variou entre 18 e 28 ng/ml e não foi detectável em um dos estudos (ensaio de sensibilidade 7 ng/ml). Não foram avaliados os níveis intracelulares de trifosfato de lamivudina, substância ativa da lamivudina, em crianças pós-amamentação. O impacto desta exposição em lactentes amamentados é desconhecido. Portanto, a relevância clínica da concentração sérica dos compostos mensurados nas mães é desconhecida.

Devido ao potencial de transmissão de HIV e o potencial para reações adversas graves em lactentes, as mães devem ser orientadas a não amamentar se estiverem recebendo o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina.

Uso pediátrico

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em pacientes pediátricos menores de 18 anos.

Idosos

Não há dados farmacocinéticos em pacientes com mais de 65 anos de idade. Em geral, deve-se ter cautela na administração do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina em pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e a existência de doenças concomitantes ou outra terapêutica.

Insuficiência Hepática

Tenofovir: a farmacocinética do tenofovir após dose única de 300 mg foi estudada em pacientes não HIV com insuficiência hepática de moderada a grave. Não houve alteração substancial na farmacocinética do tenofovir em pacientes com insuficiência hepática comparado com pacientes normais. Não houve necessidade de alteração da dose tenofovir nos pacientes com insuficiência hepática.

Lamivudina: os dados obtidos em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave demonstram que a farmacocinética da lamivudina não é afetada de maneira significativa pelo comprometimento hepático.

Insuficiência Renal

Tenofovir: a farmacocinética do tenofovir é alterada em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com *clearance* de creatinina <50 ml/min ou com doença renal terminal que requer diálise, a C_{max} e a AUC 0-infinito do tenofovir foram aumentadas. Recomenda-se que o intervalo de doses do tenofovir seja modificado em pacientes com *clearance* de creatinina <50 ml/min ou em pacientes com doença renal terminal que requerem diálise.

Lamivudina: em pacientes com insuficiência renal, a concentração plasmática de lamivudina (área sob a curva- AUC) é aumentada devido à diminuição do *clearance*. A dosagem de lamivudina deverá ser reduzida para os pacientes com *clearance* da creatinina <50 ml/minuto. No entanto, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é um comprimido revestido de dose fixa e que, portanto, não é possível ajuste de dose. Assim, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não é recomendado

para paciente com insuficiência renal (*clearance* de creatinina <50 ml/min) ou pacientes com doença renal em estágio terminal, necessitando de hemodiálise.

Este medicamento contém lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa usando o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. Foram realizados estudos de interação medicamentosa com fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina, os componentes do fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina.

Didanosina

A administração concomitante de fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina e didanosina deve ser feita com cautela e os pacientes que receberem esta combinação devem ser monitorados atentamente quanto a reações adversas associadas à didanosina. A administração de didanosina deve ser interrompida em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao componente.

Quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado com didanosina, a C_{max} e a AUC da didanosina administrada, seja na forma de revestimento entérico ou tamponada, aumentou significativamente. O mecanismo desta interação é desconhecido. Concentrações mais elevadas de didanosina podem potencializar reações adversas associadas à didanosina, inclusive pancreatite e neuropatia. Observou-se a supressão da contagem de células CD4⁺ em pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila com didanosina 400 mg todos os dias.

Em adultos com peso corporal > 60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 250 mg quando administrada concomitantemente com o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina. Não há dados disponíveis que recomendem um ajuste de dose de didanosina para pacientes com peso corporal < 60 kg. Quando coadministrado, o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina e didanosina cápsula de revestimento entérico devem ser tomados com o paciente em jejum ou após uma refeição leve (< 400 kcal, 20% de gordura). A coadministração de didanosina em formulação comprimido tamponado com o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina deve ser feita com o paciente em jejum.

Inibidores de Proteases do HIV-1

O atazanavir demonstrou aumentar as concentrações de tenofovir. O mecanismo desta interação é desconhecido. Os pacientes que receberem atazanavir e o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao tenofovir. A administração de fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina deve ser interrompida em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao tenofovir. Tenofovir reduz a AUC e C_{min} de atazanavir. Quando coadministrado com o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina, recomenda-se que atazanavir 300 mg seja administrado com ritonavir 100 mg. O atazanavir sem ritonavir não deve ser coadministrado com o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina.

O lopinavir/ritonavir, atazanavir coadministrado com ritonavir e darunavir coadministrado com ritonavir têm demonstrado aumentar as concentrações de tenofovir. O fumarato de tenofovir desoproxila é um substrato de glicoproteína-P (Pgp) e transportadores da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Quando o fumarato de tenofovir desoproxila é coadministrado com um inibidor desses transportadores, um aumento na absorção pode ser observado. Pacientes recebendo o fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com lopinavir/ritonavir, atazanavir potencializado com ritonavir ou darunavir potencializado com ritonavir devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila. O fumarato de tenofovir desoproxila deve ser descontinuado em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao mesmo.

Agentes antivirais para hepatite C

Foi demonstrado que a coadministração de fumarato de tenofovir desoproxila, um componente do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, e ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta a exposição ao tenofovir.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, deve ser feito monitoramento para reações adversas associadas com o fumarato de tenofovir desoproxila.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir sem um inibidor de protease de HIV-1/ritonavir ou um inibidor de protease de HIV-1/combinção de cobicistate, deve ser feito monitoramento para reações adversas associadas com o fumarato de tenofovir desoproxila.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir e um inibidor de protease de HIV-1/ritonavir ou um inibidor de protease de HIV-1/combinção de cobicistate, considere um tratamento alternativo para HCV ou terapia antirretroviral, pois a segurança de concentrações elevadas de tenofovir neste contexto não foi estabelecida. Se a coadministração for necessária, monitore as reações adversas associadas com fumarato de tenofovir desoproxila.

Drogas que afetam a função renal

Como o tenofovir é essencialmente eliminado pelos rins, a coadministração do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações séricas de tenofovir e/ou aumentar as concentrações de outros fármacos eliminados pelos rins. Alguns exemplos incluem, mas não se limitam ao o cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglicosídeos (ex.: gentamicina) e altas doses ou diversos AINES. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações de lamivudina e/ou tenofovir. O fumarato de tenofovir desoproxila, um dos componentes do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, não deve ser administrado em conjunto com adefovir dipivoxil no tratamento da hepatite B crônica.

Inibidores dos transportadores de cátions

A lamivudina, um componente do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, é predominantemente eliminada por secreção catiônica orgânica ativa. Deve-se considerar a possibilidade de interações com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando sua principal via de eliminação for secreção renal ativa através do sistema de transporte catiônico orgânico (por exemplo, trimetoprima). Não há dados disponíveis sobre interações com outras drogas que têm mecanismos de depuração renal semelhantes aos da lamivudina. A trimetoprima 160 mg e sulfametoxazol 800 mg (TMP/SMX) uma vez ao dia demonstraram aumentar a exposição de lamivudina (AUC) em aproximadamente 40%. Não se recomenda qualquer alteração na dose de nenhum dos componentes, a menos que o paciente tenha alteração da função renal. Não há informações referentes ao efeito sobre a farmacocinética de lamivudina em doses maiores de TMP/SMX, como as usadas para tratar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Não há dados disponíveis referentes a interações com outros fármacos que tenham mecanismos de depuração renal semelhantes aos da lamivudina.

Entricitabina e Zalcitabina

A lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da entricitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Além disso, o mecanismo de resistência viral tanto para lamivudina quanto para entricitabina é mediado através de mutação no mesmo gene da transcriptase reversa viral (M184V) e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica desta combinação pode ser limitada. Assim, não é recomendado o uso de lamivudina em combinação com entricitabina ou associações em dose fixa contendo entricitabina.

A lamivudina e a zalcitabina podem inibir a fosforilação intracelular uma da outra. Portanto, o uso de lamivudina em combinação com zalcitabina não é recomendado.

Sorbitol

A co-administração de doses únicas de lamivudina e sorbitol resultou numa redução dependente da dose de sorbitol nas exposições à lamivudina. Quando possível, evitar o uso de medicamentos contendo sorbitol com lamivudina.

Zidovudina

Um aumento discreto na C_{máx} da zidovudina (28%) foi observado quando administrada em associação com a lamivudina.

Contudo, a área sob a curva não foi significativamente alterada. A zidovudina não exerce efeito sobre a farmacocinética da lamivudina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Dupla deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Respeitada sua posologia, após aberto o produto é estável durante toda sua utilização (60 dias).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Dupla é um comprimido revestido amarelo claro, oblongo e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é de um comprimido uma vez ao dia, por via oral, com ou sem alimento.

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com problemas renais cuja depuração de creatinina seja ≥ 50 ml/min. Nestes casos deve-se realizar o monitoramento de rotina da depuração de creatinina calculada e fósforo sérico para estes pacientes. Já para pacientes com depuração de creatinina <50 ml/min, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não poderá ser prescrito por ser um comprimido de dose fixa, não sendo possível ajustar a dose.

A farmacocinética de tenofovir não foi avaliada em pacientes que não precisam de hemodiálise com depuração de creatinina <10 ml/min; portanto, não há recomendação de dose disponível para estes pacientes.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são apresentadas em outras seções do folheto informativo:

- Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose (Vide “Advertências e Precauções”)
- Exacerbações da hepatite pós-tratamento (Vide “Advertências e Precauções”)
- Reincidência ou piora de insuficiência renal (Vide “Advertências e Precauções”)
- Risco de descompensação hepática (Vide Advertências e Precauções)
- Reduções na Densidade Mineral Óssea (Vide “Advertências e Precauções”)
- Síndrome da reconstituição imunológica (Vide “Advertências e Precauções”)
- Redistribuição de gordura (Vide “Advertências e Precauções”)
- Pancreatite (Vide “Advertências e Precauções”)

Tenofovir + Lamivudina – Experiência em Ensaios Clínicos

Estudo 903 - reações adversas decorrentes do tratamento:

Em um estudo controlado comparativo duplo-cego (Estudo 903) em que 600 pacientes sem tratamento prévio receberam tenofovir (N=299) ou estavudina (N=301) em combinação com lamivudina e efavirenz por 144 semanas, as reações adversas mais comuns foram vertigem e eventos gastrointestinais leves a moderados.

Reações adversas leves (Grau 1) foram comuns, com uma incidência semelhante em ambos os grupos de tratamento e incluíram tontura, diarreia e náusea. Algumas reações adversas moderadas a graves decorrentes do tratamento estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas específicas decorrentes do tratamento^a (Graus 2-4) relatadas em ≥5% em qualquer grupo de tratamento no Estudo 903 (0-144 semanas)

| | fumarato de tenofovir desoproxila + 3TC + EFV | D4T + 3TC + EFV |
|--|--|------------------------|
| | N = 299 | N = 301 |
| Corpo (Geral) | | |
| Cefaléia | 14% | 17% |
| Dor | 13% | 12% |
| Febre | 8% | 7% |
| Dor abdominal | 7% | 12% |
| Dor nas costas | 9% | 8% |
| Astenia | 6% | 7% |
| Sistema digestivo | | |
| Diarréia | 11% | 13% |
| Náuseas | 8% | 9% |
| Dispepsia | 4% | 5% |
| Vômitos | 5% | 9% |
| Distúrbios metabólicos | | |
| Lipodistrofia ^b | 1% | 8% |
| Músculo-esquelético | | |
| Artralgia | 5% | 7% |
| Mialgia | 3% | 5% |
| Sistema nervoso | | |
| Depressão | 11% | 10% |
| Insônia | 5% | 8% |
| Tonturas | 3% | 6% |
| Neuropatia periférica ^c | 1% | 5% |
| Ansiedade | 6% | 6% |
| Respiratório | | |
| Pneumonia | 5% | 5% |
| Pele e Anexos | | |
| Evento de erupção cutânea ^d | 18% | 12% |

a. As frequências de reações adversas baseiam-se em todos os eventos adversos emergentes do tratamento, independentemente da relação com o medicamento em estudo.

b. Lipodistrofia representa uma variedade de eventos adversos descritos pelo pesquisador, não uma síndrome definida em protocolo.

c. Neuropatia periférica inclui neurite periférica e neuropatia.

d. Evento de erupção cutânea inclui: erupção cutânea, prurido, erupção cutânea maculopapular, urticária, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea pustular.

Anomalias laboratoriais:

Com exceção das elevações de colesterol em jejum e triglicérides em jejum comuns no grupo que recebeu estavudina (40% e 9%), em comparação com tenofovir (19% e 1%), respectivamente, as anormalidades laboratoriais observadas no Estudo 903 ocorreram com frequência semelhante nos grupos de tratamento do tenofovir e estavudina. A Tabela 2 apresenta um resumo das anormalidades laboratoriais de Graus 3 e 4.

Tabela 2. Anormalidades laboratoriais de graus 3–4 relatadas em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com tenofovir no Estudo 903 (0–144 semanas)

| | fumarato de tenofovir desoproxila + 3TC + EFV | d4T + 3TC + EFV |
|---|--|------------------------|
| | N=299 | N=301 |
| Qualquer alteração laboratorial de grau ≥ 3 | 36% | 42% |
| Colesterol em jejum (>240 mg/dL) | 19% | 40% |
| Creatina quinase (M: >990 U/L; F: >845 U/L) | 12% | 12% |
| Amilase sérica (>175 U/l) | 9% | 8% |
| AST (M:>180 U/L; F:>170 U/L) | 5% | 7% |
| ALT (M: >215 U/L; F: >170 U/L) | 4% | 5% |
| Hematúria (>100 hemácias / campo de grande aumento) | 7% | 7% |
| Neutrófilos (<750/mm ³) | 3% | 1% |
| Triglicérides em jejum (>750 mg/dL) | 1% | 9% |

Reduções na Densidade Mineral Óssea (DMO)

Nos pacientes infectados com HIV tratados com tenofovir no Estudo 903 até 144 semanas, foram observadas reduções na densidade mineral óssea (DMO) a partir do período basal na espinha lombar e no quadril em ambos os grupos de tratamento. Na 144^a semana, havia uma redução percentual média significativamente superior a partir do período basal na DMO na espinha lombar nos pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina + efavirenz em comparação com aqueles que receberam estavudina + lamivudina + efavirenz. As alterações na DMO no quadril foram semelhantes nos dois grupos de tratamento. Em ambos os grupos, a maior parte da redução na densidade mineral óssea ocorreu nas primeiras 24–48 semanas do estudo, e esta redução foi mantida ao longo das 144 semanas. Comparando-se os pacientes tratados com fumarato de tenofovir desoproxila e os pacientes do grupo comparador, 28% e 21%, respectivamente, perderam pelo menos 5% da DMO da espinha ou 7% da densidade mineral óssea do quadril. Foram relatadas fraturas clinicamente relevantes (excluindo dedos dos pés e das mãos) em quatro pacientes no grupo do fumarato de tenofovir desoproxila e seis no grupo comparador. O fumarato de tenofovir desoproxila foi associado a aumentos significativos nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina sérica específica dos ossos, osteocalcina sérica, C-telopeptídeo sérico e N-telopeptídeo urinário), sugerindo aumento da renovação óssea. Os níveis séricos do hormônio da paratireoide e de vitamina D 1, 25 também foram maiores nos pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila. No entanto, com exceção da fosfatase alcalina específica do osso, essas alterações resultaram em valores que permaneceram dentro da faixa normalidade.

Experiência pós-comercialização:

Além dos eventos adversos relatados a partir de estudos clínicos, os seguintes eventos foram identificados durante o uso pós-aprovação do fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina. Por serem relatados

voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, não é possível fazer estimativas de frequência. Estes eventos foram escolhidos para inclusão devido à combinação de sua gravidade, frequência de relato ou possível relação causal com fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina.

Tenofovir:

Distúrbios do sistema imunológico: reação alérgica.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hipofosfatemia, acidose láctica, hipocalemia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dispneia.

Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, pancreatite, aumento da amilase.

Distúrbios renais e urinários: comprometimento ou insuficiência renal, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatia proximal, proteinúria, creatinina elevada, necrose tubular aguda, diabetes insipidus nefrogênico, poliúria, nefrite intersticial (inclusive casos agudos).

Distúrbios hepatobiliares: esteatose hepática, hepatite, elevação das enzimas hepáticas (geralmente AST, ALT, gama GT).

Distúrbios de tecido cutâneo e subcutâneo: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: rabdomiólise, osteomalacia (manifestada como ostealgia e que possa contribuir para fraturas), fraqueza muscular, miopatia.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: astenia.

Lamivudina:

Corpo como um todo: redistribuição/acúmulo de gordura corporal.

Endócrino e metabólico: hiperglicemia e hiperdislipidemia.

Geral: fraqueza

Hemático e linfático: anemia (inclusive aplasia pura de série vermelha e anemias graves que progridem com terapia), linfadenopatia, esplenomegalia.

Hepático e pancreático: acidose láctica e esteatose hepática, pancreatite, exacerbação pós-tratamento da hepatite B (consulte “Advertências e Precauções”).

Hipersensibilidade: anafilaxia, urticária.

Musculoesquelético: fraqueza muscular, elevação da CPK, rabdomiólise.

Pele: alopecia, exantema, prurido.

As seguintes reações adversas, listadas sob as rubricas acima, podem ocorrer como consequência da tubulopatia renal proximal: rabdomiólise, osteomalácia, hipocalemia, fraqueza muscular, miopatia e hipofosfatemia.

Os níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea podem aumentar durante a terapia antirretroviral. O controle da doença e alterações no estilo de vida são também fatores contribuintes. Deve-se considerar a medição dos níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea. Desordens lipídicas devem ser tratadas conforme clinicamente apropriado.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de

Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Tenofovir: há disponível limitada experiência clínica com doses maiores que a dose terapêutica de tenofovir 300 mg. No estudo 901, 600 mg de fumarato de tenofovir desopoxila foram administrados a oito pacientes durante 28 dias. Não foram relatadas reações adversas graves. Os efeitos de doses mais elevadas não são conhecidos. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto à evidência de toxicidade e tratamento de apoio padrão fornecido, conforme necessidade. O tenofovir é eficientemente eliminado através de hemodiálise, com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Após uma dose única de 300 mg de tenofovir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu cerca de 10% da dose administrada.

Lamivudina: Não existe um antídoto conhecido para a lamivudina. Foi relatado um caso de um adulto que ingeriu 6 g de lamivudina; não se observaram sinais ou sintomas clínicos e os exames hematológicos permaneceram normais. Foram relatados dois casos de superdosagem pediátrica. Um caso foi uma dose única de 7 mg/kg de lamivudina; o segundo caso envolveu a administração de 5 mg/kg de lamivudina duas vezes por dia durante 30 dias. Não se observaram quaisquer sinais ou sintomas clínicos em nenhum caso. Como uma quantidade insignificante de lamivudina foi eliminada por hemodiálise de 4 horas, diálise peritoneal ambulatorial contínua e diálise peritoneal automatizada, não se sabe se a hemodiálise contínua ofereceria benefício clínico em um evento de superdosagem da lamivudina. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado e tratamento de apoio padrão fornecido, conforme necessidade.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0517

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Atenção – O uso incorreto pode causar resistência ao vírus da AIDS e falha no tratamento.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/02/2020.



Dupla

fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina

Comprimido Revestido

300 mg e 300 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

DESTINAÇÃO COMERCIAL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dupla

fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo frasco com 30 comprimidos revestidos de 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila e 300 mg de lamivudina.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

| | |
|---|------------------------|
| fumarato de tenofovir desoproxila | 300mg |
| lamivudina | 300mg |
| excipiente q.s.p..... | 1 comprimido revestido |

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, amarelo de quinolina laca de alumínio, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e amarelo crepúsculo laca de alumínio.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dupla (fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina) em combinação com outros agentes antirretrovirais é indicado para o tratamento de infecção por HIV-1 em adultos.

O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é terapia de escolha para pacientes sem tratamento para AIDS e tuberculose, que deve ser iniciada em até oito semanas após o paciente iniciar o tratamento para tuberculose. Em pacientes que já tiveram tratamento prévio, o uso de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina deve ser orientado por exames laboratoriais e pelo histórico de tratamento. O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é um comprimido que possui uma associação em dose fixa da combinação de fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina. Ambos os componentes agem pela inibição da enzima transcriptase reversa.

Os seguintes fatores devem ser considerados ao iniciar uma terapia com fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina para o tratamento de infecção por HIV-1:

O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não deve ser utilizado em combinação com outros medicamentos que contenham lamivudina ou fumarato de tenofovir desoproxila. Não se recomenda utilizar o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina como componente de um programa de administração com três nucleosídeos. Em razão das semelhanças entre entricitabina e lamivudina, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina também não deve ser coadministrado com produtos que

contenham entricitabina. A lamivudina e a zalcitabina podem inibir a fosforilação intracelular uma da outra. Portanto, o uso de lamivudina em combinação com zalcitabina não é recomendado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A importância da combinação de fármacos no tratamento da AIDS tem sido muito estudada desde 1996, sendo que a combinação de dois ou mais compostos pode ser de extremo benefício para o paciente. Estes fármacos agem em diferentes locais de ação, diminuindo a dose individual de cada um deles, já que agem em sinergia, apresentando, portanto, menos eventos adversos, além de diminuir o desenvolvimento de possível resistência ao fármaco. (1)

Para controlar a infecção pelo HIV e a replicação viral no sistema imune e, conseqüentemente, a progressão da enfermidade, é necessário que a terapia antirretroviral consiga uma supressão viral máxima, com carga viral indetectável no plasma (viremia plasmática). Dessa forma, o regime terapêutico deve ser suficientemente potente para conseguir após 6 meses de início da terapia uma viremia plasmática indetectável, menor que 400 cópias/ml ou menos que 50 cópias/ml (utilizando técnicas laboratoriais mais avançadas). Conseguindo manter a supressão viral, ocorre a restauração do sistema imune. (2)

A eleição do tratamento em pacientes com HIV que nunca tenham recebido nenhuma intervenção é um dos momentos mais importantes para conseguir controlar a progressão da AIDS, já que neste momento inicial o tratamento possui uma eficácia maior. (3)

Em uma metanálise publicada, 7 estudos clínicos com adultos portadores de HIV, que nunca tinham recebido tratamento, foram avaliados. Foram incluídos nestes estudos um total de 3807 pacientes e apesar dos estudos se diferenciarem nos critérios de inclusão, os autores concluíram que a associação tenofovir com lamivudina foi a combinação que proporcionou melhores resultados. (3)

A associação lamivudina e tenofovir é ativa contra o vírus do HIV e HBV, não sendo indicada em pacientes sem indicação de terapias antirretrovirais, devido ao risco do desenvolvimento de resistência precoce ao HIV. Estudos utilizando os dois fármacos têm demonstrado uma importante queda na carga viral sérica, normalização das transaminases e melhora histológica. (4)

Em um estudo, para avaliar a eficácia desta associação, 21 pacientes co-infectados com HIV-HBV foram randomizados e receberam 300 mg de tenofovir ou 300 mg de lamivudina ou a associação lamivudina + tenofovir. O monitoramento dos pacientes foi realizado por 56 dias, sendo que todos os tratamentos foram efetivos em diminuir a replicação do HBV. O benefício da utilização da associação lamivudina e tenofovir é a diminuição do desenvolvimento da resistência viral. (5)

Em outro estudo, vinte pacientes co-infectados com vírus HIV e HBV, que já estavam recebendo lamivudina há 108 semanas, receberam 245 mg de tenofovir como parte de sua terapia antirretroviral, por 52 semanas, onde a HBV DNA polimerase foi monitorada para observar se não havia mutação viral associada à resistência de lamivudina. Uma diminuição significativa foi observada na replicação viral do HBV e nos níveis de alanina aminotransferase. Tanto a lamivudina como o tenofovir foram bem tolerados. Desta forma, a utilização de tenofovir em adição a terapia antiviral, pode ser benéfica para diminuição da replicação do vírus HBV em pacientes com HIV, além de não provocar mutações virais resistentes. (6)

A associação de lamivudina + tenofovir é a terapia de escolha para pacientes virgens de tratamento com AIDS e tuberculose, que deve ser iniciada em até oito semanas após o paciente iniciar o tratamento para tuberculose. Para pacientes com infecção concomitante por HIV e HBV, a associação lamivudina (300mg) e tenofovir (300mg) também é tratamento de escolha. (7)

Tanto a lamivudina (150mg duas vezes ao dia ou 300mg uma vez ao dia) como o tenofovir (300 mg uma vez ao dia) são fármacos aprovados para o tratamento de pacientes com infecção por HIV em combinação com outros agentes atiretrovirais. (8)

(1) CLERCQ E.D. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the Discovery of HIV. International Journal of Antimicrobial Agents, v. 33, p. 307-320, 2009.

(2) LLAVE et al.; Capítulo 32 – Principios generales del tratamiento antirretroviral, p. 385-402.

Disponível em <http://saei.org/hemero/libros/c32.pdf>. Acesso em 06/11/2011

(3) PASCUET E. R.& CURRAN A. Papel actual de tenofovir em la clínica. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin., v.26 (supl.8), p. 45-54, 2008.

(4) FERREIRA M. S.; FOCACCIA R.; SANTOS E. B.; PAVAN M. H. P. Co-infecção HIV-VHB. BJID, v. 10 (Supl.1), p. 67-71, 2006.

(5) LEWIN et al.; Viral dynamics of hepatitis B virus (HBV) DNA in HIV-1-HBV coinfecting individuals; similar effectiveness of lamivudine, tenofovir or combination therapy. Hepatology, v. 49(4), p. 1113-1121, 2009.

(6) NELSON et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. AIDS, v. 17, p. 7-10, 2003

(7) WHO – World Health Organization, Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach, 156 pg. 2010.

(8) FAUCI et al, Harrison Medicina Interna, Capítulo 182 – Doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana: AIDS e distúrbios relacionados. Editora McGrawHill, 17ª edição, 2008.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Tenofovir: O fumarato de tenofovir desoproxila é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato. O fumarato de tenofovir desoproxila requer uma hidrólise inicial do diéster para conversão para tenofovir e subsequentes fosforilações por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato – metabólito ativo. O tenofovir difosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural, desoxiadenosina 5'-trifosfato e, após a incorporação no DNA, causa a terminação da cadeia do DNA. O tenofovir difosfato é um fraco inibidor das polimerases alfa e beta do DNA mamífero e da polimerase gama do DNA mitocondrial.

Atividade antiviral: Avaliou-se a atividade antiviral do tenofovir contra diversas cepas de HIV-1 em linhagens celulares linfoblastóides, em monócitos/macrófagos primários e em linfócitos do sangue periférico. A CE50 (concentração efetiva 50%) do tenofovir situou-se no intervalo de 0,04 µM e 8,5 µM. Em estudos de associação farmacológica do tenofovir com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não

nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), observaram-se efeitos aditivos e sinérgicos. O tenofovir demonstrou atividade antiviral em cultura de células contra os subtipos A, B, C, D, E, F, G, e O do HIV-1 (com valores de CE50 variando de 0,5 µM a 2,2 µM) e atividade específica contra cepas de HIV-2 (valores de CE50 variaram de 1,6 µM a 5,5 µM).

Lamivudina: A lamivudina é um análogo de nucleosídeo sintético. Em nível intracelular, a lamivudina é fosforilada ao seu metabólito ativo 5'-trifosfato, trifosfato de lamivudina (3TC-TP) que apresenta uma meia vida intracelular de 16-19 horas. O principal mecanismo de ação do 3TCTP é a inibição da transcriptase reversa (RT) através da terminação da cadeia de DNA após a incorporação do análogo de nucleotídeo. A lamivudina 5-trifosfato é um fraco inibidor das polimerases alfa e beta do DNA mamífero e da polimerase gama do DNA mitocondrial e também um fraco inibidor das atividades dependentes do RNA e do DNA da transcriptase reversa do HIV, com principal mecanismo de ação sendo o término da cadeia de transcriptase reversa do HIV. Foi demonstrado que a lamivudina atua de modo aditivo ou sinérgico com outros agentes anti-HIV.

A lamivudina não interfere no metabolismo dos desoxinucleotídeos celulares e exerce pouco efeito sobre o conteúdo de DNA das mitocôndrias e células de mamíferos.

In vitro, a lamivudina demonstra baixa citotoxicidade em linfócitos do sangue periférico, linhagens celulares estabelecidas de linfócitos e monócitos macrófagos e em uma variedade de células-mãe medulares. Por conseguinte, a lamivudina possui, *in vitro*, um alto índice terapêutico.

A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração no aminoácido M184V próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa (TR) viral. Esta variante surge tanto *in vitro* quanto em pacientes infectados pelo HIV-1 tratados com terapia antirretroviral contendo lamivudina. O mutante M184V apresenta suscetibilidade altamente reduzida à lamivudina e capacidade de replicação viral diminuída *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que os isolados virais resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a este fármaco quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica de tais descobertas ainda não está bem definida.

Farmacocinética

Tenofovir

Após a administração oral em jejum de uma dose única de 300 mg de tenofovir a pacientes infectados com HIV-1, as concentrações séricas máximas do componente são alcançadas em $1,0 \pm 0,4$ hora. A ligação *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas é <0,7% e não depende da concentração em um intervalo de 0,01-25 µg/ml. Aproximadamente 70-80% da dose intravenosa de tenofovir são recuperados inalterados na urina. Tenofovir é eliminado por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma dose oral única de tenofovir, a meia-vida de eliminação terminal de tenofovir é de aproximadamente 17 horas.

Absorção: O fumarato de tenofovir desoproxila é uma pró-droga diéster, hidrossolúvel, do composto ativo tenofovir. A biodisponibilidade oral em jejum do tenofovir é de aproximadamente 25%. Após a administração oral em jejum de uma dose única de 300 mg a pacientes infectados com HIV-1, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas em $1,0 \pm 0,4$ horas. Os valores da C_{max} e da

AUC são de $0,30 \pm 0,09$ µg/ml e $2,29 \pm 0,69$ µg·hr/ml, respectivamente. A farmacocinética do tenofovir é proporcional à dose administrada, não sendo afetada pela administração repetida.

Efeitos dos alimentos na absorção oral: A administração de tenofovir após uma refeição hipercalórica (~700 a 1.000 kcal, contendo 40% a 50% de gorduras) aumenta a biodisponibilidade oral, com uma elevação da AUC_{0-infinito} do tenofovir de aproximadamente 40% e da C_{max} de aproximadamente 14%. Entretanto, a administração de tenofovir com uma refeição leve não teve um efeito significativo na farmacocinética do fármaco quando comparada com a administração do fármaco em jejum. Os alimentos retardam em cerca de 1 hora o tempo até atingir a C_{max} do fármaco. Os valores da C_{max} e da AUC do tenofovir são de $0,33 \pm 0,12$ µg/ml e $3,32 \pm 1,37$ µg·hr/ml, após a múltipla administração pós-prandial de tenofovir 300 mg uma vez ao dia, quando o conteúdo da refeição não foi controlado.

Distribuição: *In vitro*, a ligação do tenofovir às proteínas séricas ou plasmáticas humanas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respectivamente, no intervalo de concentração de 0,01 a 25 µg/ml. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de $1,3 \pm 0,6$ l/kg e $1,2 \pm 0,4$ l/kg, após a administração endovenosa de 1,0 mg/kg e 3,0 mg/kg de tenofovir, respectivamente.

Metabolismo e eliminação: Estudos *in vitro* indicam que nem o tenofovir desopoxila nem o tenofovir são substratos para as enzimas do sistema CYP.

Após a administração IV de tenofovir, cerca de 70%-80% da dose são recuperados na urina como tenofovir inalterado no período de 72 horas. Após a administração oral da dose única de tenofovir, a meia vida de eliminação final do tenofovir é de aproximadamente 17 horas. Após a administração oral múltipla (pós-prandial) de tenofovir 300 mg uma vez ao dia, $32 \pm 10\%$ da dose administrada são recuperados na urina no período de 24 horas.

O tenofovir é excretado essencialmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Outros compostos que também são eliminados pelos rins podem competir com o tenofovir pela eliminação.

Lamivudina

Após a administração oral, a lamivudina é rapidamente absorvida e extensamente distribuída. Após administração oral de doses múltiplas de lamivudina 300 mg uma vez ao dia durante 7 dias a 60 voluntários saudáveis, a C_{max} em estado de equilíbrio (C_{max,ss}) era $2,04 \pm 0,54$ mcg/ml (\pm DP médio) e a AUC após 24 horas em estado de equilíbrio (AUC_{24,ss}) era $8,87 \pm 1,83$ mcg·h/ml. A ligação à proteína plasmática é baixa. Aproximadamente 70% de uma dose intravenosa de lamivudina são recuperados inalterados na urina. O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação menor. Em seres humanos, o único metabólito conhecido é o metabólito transsulfoxida (aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas).

Absorção: A lamivudina é bem absorvida a nível gastrointestinal e a biodisponibilidade do fármaco por via oral em adultos situa-se normalmente entre 80 e 85%. Após administração oral, o tempo médio (T_{max}) para atingir a concentração sérica máxima (C_{max}) é de cerca de 1 hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em 2 doses, com intervalo de 12 horas), a C_{max} é da ordem de 1- 1,9 mcg/ml. Não há necessidade de nenhum ajuste da dose quando a lamivudina é administrada junto com alimentos, visto não haver alteração da sua biodisponibilidade (baseada na AUC), mesmo tendo sido observado um atraso do T_{max} e redução da C_{max} (redução de até 47%). A administração com uma refeição rica em gordura,

em um estudo de biodisponibilidade de dose única, não produziu alteração na AUC_{últ}, AUC e C_{max} para lamivudina.

Distribuição: A partir de estudos com o medicamento por via intravenosa, foi constatado ser o volume médio de distribuição de 1,3l/kg e a meia-vida terminal média de eliminação de 5 a 7 horas. A lamivudina exibe farmacocinética linear na faixa de doses terapêuticas e caracteriza-se por sua baixa ligação à principal proteína plasmática, a albumina. Dados limitados demonstraram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A relação média entre a concentração de lamivudina no LCR e no soro dentro de 2 a 4 horas após a administração oral foi de cerca de 0,12. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração ou a relação com qualquer eficácia clínica.

Metabolismo e eliminação: O *clearance* sistêmico médio da lamivudina é de aproximadamente 0,32l/h/kg, com *clearance* predominantemente renal (> 70%) através de secreção tubular ativa (sistema de transporte catiônico orgânico), porém com pouco metabolismo hepático (< 10%). A molécula ativa, lamivudina trifosfato intracelular, possui uma meia vida prolongada na célula (16 a 19 horas), comparada à meia vida da lamivudina plasmática (5 a 7 horas). Em 60 voluntários adultos saudáveis, 300mg de lamivudina administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a 150mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC₂₄ e à C_{max} do trifosfato intracelular.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

A segurança e eficácia de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina em pacientes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Atenção - O Uso Incorreto Causa Resistência do Vírus da AIDS e Falha no Tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Coadministração com Produtos Relacionados: o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é um comprimido em dose fixa da combinação de fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina. O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não deve ser coadministrado com outros medicamentos que contenham tenofovir ou lamivudina. Em razão das semelhanças entre entricitabina e lamivudina, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina também não deve ser coadministrado com produtos que contenham entricitabina. Além disso, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não deve ser utilizado em combinação com o adefovir dipivoxil.

Acidose lática/hepatomegalia grave com esteatose: foram relatados casos, inclusive fatais, de acidose lática e hepatomegalia grave com o uso de análogos de nucleosídeo isoladamente ou em combinação com

outros antirretrovirais. A maioria desses casos foi com mulheres. A obesidade e a exposição prolongada ao nucleosídeo podem ser fatores de risco. Cuidados devem ser tomados ao se administrar análogos de nucleosídeo a qualquer paciente com fatores de risco conhecidos para doença hepática; porém, também foram relatados casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolver sinais clínicos ou laboratoriais de acidose láctica ou hepatotoxicidade evidente (que pode incluir hepatomegalia com esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas de transaminase).

Exacerbação aguda grave de hepatite B em pacientes co-infectados com HIV-1 e VHB

Exacerbações da hepatite pós-tratamento: recomenda-se que todos os pacientes com HIV sejam testados quanto à presença do vírus da hepatite B (VHB) antes de iniciar a terapia antirretroviral. O fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não é indicado para o tratamento de infecção crônica por VHB e a segurança e a eficácia de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não foram estabelecidas em pacientes coinfectedos com VHB e HIV. Devido ao risco de desenvolvimento de resistência ao HIV-1, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina somente deve ser usado em pacientes coinfectedos com HIV-1 e VHB como parte de um programa de combinação antirretroviral adequado. Foram relatadas exacerbações agudas graves da hepatite B nos pacientes após a interrupção de lamivudina ou fumarato de tenofovir desoproxila. A função hepática deve ser atentamente monitorada com acompanhamento clínico e laboratorial por pelo menos vários meses em pacientes coinfectedos com HIV e VHB os quais interromperem a administração de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. Se for adequado, pode-se justificar a retomada da terapia anti-hepatite B. Em pacientes com doença ou cirrose hepática avançada, a interrupção do tratamento com medicamento anti-hepatite B não é recomendada, já que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode levar a uma descompensação hepática.

Reincidência ou piora de insuficiência renal: O tenofovir é eliminado principalmente pelos rins. Houve o relato de insuficiência renal, inclusive casos de insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi (dano tubular renal com hipofosfatemia grave), em associação com o uso de fumarato de tenofovir desoproxila. Recomenda-se calcular a depuração de creatinina em todos os pacientes antes do início da terapia e conforme considerado clinicamente adequado durante a terapia com o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. Deve-se fazer o monitoramento de rotina da depuração de creatinina e fósforo sérico e dosagem de glicose e proteína na urina nos pacientes com risco de insuficiência renal e antes do início de um tratamento com o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina.

Evite o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina com uso recente ou concomitante de um agente nefrotóxico (ex.: AINES). Casos de insuficiência renal aguda após o início de doses elevadas ou múltiplos AINES foram relatados em pacientes infectados pelo HIV com fatores de risco para disfunção renal que pareciam estáveis. Alguns pacientes necessitaram de internação e terapia renal substitutiva.

Alternativas aos AINES devem ser consideradas, se necessário, em pacientes com risco de disfunção renal.

Piora ou dor óssea persistente, dor nas extremidades, fraturas e / ou dor muscular ou fraqueza pode ser manifestações de tubulopatia renal proximal e uma avaliação da função renal deve ser realizada nesses pacientes.

Risco de descompensação hepática no uso em programas à base de interferon e ribavirina: estudos *in vitro* mostraram que a ribavirina pode reduzir a fosforilação de análogos de nucleosídeo de pirimidina, tais como a lamivudina, componente presente no fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. Embora não tenha sido observada qualquer evidência de interação farmacocinética ou farmacodinâmica (ou seja, perda de supressão virológica do HIV/VHC) quando ribavirina foi coadministrada com lamivudina em pacientes coinfectados com HIV-1/VHC, ocorreu descompensação hepática (às vezes fatal) em pacientes coinfectados com HIV/VHC que receberam terapia antirretroviral de combinação para HIV e interferon alfa com ou sem ribavirina. Os pacientes que receberam interferon alfa com ou sem ribavirina e fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina devem ser atentamente monitorados quanto a toxicidades associadas ao tratamento, especialmente descompensação hepática. A descontinuação do tratamento com o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina deve ser considerada como clinicamente adequada. Também devem ser consideradas redução de dose ou a interrupção do interferon alfa, ribavirina ou ambos se for observada piora das toxicidades clínicas, inclusive descompensação hepática (ou seja, Childs Pugh >6).

Efeitos ósseos

Reduções na Densidade Mineral Óssea (DMO): em ensaios clínicos em adultos infectados pelo HIV-1, o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) foi associado a reduções ligeiramente maiores na DMO e a aumentos dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, sugerindo um aumento da renovação óssea em relação aos comparadores. Os níveis séricos de hormônio da paratireoide e 1,25 níveis de vitamina D também foram maiores em indivíduos que receberam TDF. Não são conhecidos os efeitos das alterações associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila sobre a densidade mineral óssea e dos marcadores bioquímicos sobre a saúde óssea de longo prazo e o risco de fratura futura.

Defeito na mineralização óssea: foram relatados casos de osteomalácia (associada à tubulopatia renal proximal) manifestados como dor óssea ou dor nas extremidades e que podem contribuir para fraturas, foram relatados em associação com o uso de fumarato de tenofovir desoproxila. Artralgias e dor ou fraqueza muscular também foram relatados em casos de tubulopatia renal proximal. Hipofosfatemia e osteomalácia secundária a tubulopatia renal proximal deve ser considerada em doentes com risco de disfunção renal que apresentam piora ou sintomas ósseos ou musculares persistentes durante o tratamento com tenofovir (TDF), um dos componentes de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. O monitoramento da densidade mineral óssea deve ser considerado para pacientes infectados com HIV-1 com histórico de fratura óssea patológica ou com risco de osteopenia. Embora o efeito da suplementação com cálcio e vitamina D não tenha sido estudado, essa suplementação pode ser benéfica para todos os pacientes. Se houver suspeita de anomalias ósseas, deve-se obter a consulta apropriada.

Síndrome da Reconstituição Imune (SRI): A SRI foi relatada em pacientes infectados pelo HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo lamivudina e tenofovir. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, os pacientes cujo sistema imunológico responde ao tratamento, podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas assintomática ou residuais (tais como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, ou tuberculose), que pode necessitar de avaliação adicional e tratamento.

Os distúrbios autoimunes (como a doença de Graves, a polimiosite e a síndrome de Guillain-Barré) também foram relatados no cenário de reconstituição imune, no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Redistribuição de gordura: Nos pacientes que receberam terapia antirretroviral, foram relatados casos de redistribuição/acúmulo de gordura corporal, incluindo obesidade central, acúmulo de gordura na região dorsocervical (corcova de búfalo), definhamento periférico, definhamento facial, intumescência dos seios e aparência de paciente com síndrome de *Cushing*. O mecanismo e as consequências de longo prazo destes eventos são atualmente desconhecidos. A relação causal não foi estabelecida.

Falha virológica precoce: estudos clínicos em pacientes infectados com HIV demonstraram que determinadas terapias que contêm somente três inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (NRTIs) em geral são menos eficazes do que terapias com três fármacos contendo dois NRTIs em combinação com um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo ou um inibidor da protease do HIV-1. Em particular, houve relatos de uma alta taxa de falha virológica e de surgimento de resistência em estágio inicial em pacientes com HIV quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi combinado com lamivudina e abacavir bem como com lamivudina e didanosina em terapia de administração uma vez ao dia. Por conseguinte, os regimes triplos de nucleosídeos devem ser utilizados com precaução. Monitore cuidadosamente e considere a modificação do tratamento.

Pancreatite: foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com lamivudina, um componente de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. Contudo, não se sabe ao certo se o desenvolvimento dessa doença se deve ao tratamento medicamentoso ou à infecção por HIV subjacente. É necessário considerar a possibilidade de pancreatite toda vez que o paciente se queixar de dor abdominal, náuseas e vômitos ou quando apresentar níveis elevados de marcadores bioquímicos. Deve-se suspender o uso de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Atenção - O uso incorreto causa resistência do vírus da AIDS e falha no tratamento.

Este medicamento contém lactose.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade.

Tenofovir

Estudos de toxicologia em ratos, cães e macacos, causou toxicidade óssea quando expostos (baseados nas AUCs) a níveis maiores ou iguais a 6 vezes que os observados em humanos. Em macacos, a toxicidade

óssea foi diagnosticada como osteomalácia. A osteomalácia observada em macacos pareceu ser reversível com a redução da dose ou interrupção do uso do tenofovir. Em ratos e cães, a toxicidade óssea se manifestou com uma redução da densidade mineral. O(s) mecanismo(s) da toxicidade óssea subjacente é (são) desconhecido(s). Evidências de toxicidade renal foram observadas em 4 espécies animais.

Elevação da creatinina sérica, uréia, glicosúria, proteinúria, fosfatúria e/ou calciúria e redução do fosfato sérico foram observados em graus variados nesses animais. Essas toxicidades foram observadas quando expostos (baseado nas AUCs) a concentrações de 2 a 20 vezes maiores que as observadas em humanos. A relação entre as anormalidades renais, particularmente a fosfatúria e a toxicidade óssea não é conhecida.

Estudos de longo prazo em ratos e camundongos para avaliação da carcinogenicidade oral do fumarato de tenofovir desoproxila foram feitos sob exposições de aproximadamente 16 vezes (camundongos) e 5 vezes (ratos) em relação aos níveis observados em humanos na dose terapêutica para a infecção pelo HIV-1. Na dose mais alta, em camundongas, adenomas hepáticos aumentaram quando submetidos à exposição 16 vezes à de humanos. Em ratos, o estudo foi negativo para achados carcinogênicos sob exposições de até 5 vezes às observadas em humanos na dose terapêutica.

O fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se mutagênico no ensaio do linfoma, em camundongos, *in vitro* e negativo em teste de mutagenicidade bacteriana *in vitro* (teste de Ames). Em um ensaio *in vivo* de micronúcleos, o fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se negativo quando administrado em camundongos.

Não se registraram efeitos sobre a fertilidade, o acasalamento ou o desenvolvimento embrionário precoce, após a administração do fumarato de tenofovir desoproxila a ratos em dose equivalente a 10 vezes a dose humana baseada em comparações de superfícies corpóreas, por 28 dias pré-acasalamento e para ratas por 15 dias pré-acasalamento até o dia 7 de gestação. Observou-se, contudo, uma alteração do ciclo do cio nas fêmeas.

Lamivudina

Os resultados dos estudos de carcinogenicidade de lamivudina oral a longo prazo em ratos e camundongos não mostraram qualquer potencial carcinogênico. A lamivudina também não foi mutagênica e genotóxica.

Estudos de reprodução em animais não mostraram evidências de teratogenicidade e não mostraram nenhum efeito na fertilidade masculina ou feminina. A lamivudina causou pequenos aumentos na perda embrionária precoce quando administrada a coelhas grávidas, a níveis de exposição comparáveis aos obtidos no homem. No entanto, não houve evidência de perda de embriões em ratos com níveis de exposição de cerca de 35 vezes a exposição clínica (com base na C_{máx}).

População especial de pacientes

Gravidez

Tenofovir: foram feitos estudos de reprodução em ratos e coelhos em dose até 14 e 19 vezes a dose humana com base em comparações da área da superfície corporal. Tais estudos não revelaram qualquer

evidência de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto causado pelo tenofovir. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Categoria de risco B: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Lamivudina: estudos em ratas grávidas mostraram que a lamivudina (3TC) é transferida para o feto através da placenta. Estudos de reprodução com 3TC administrados por via oral foram realizadas em ratos e coelhos, com doses que produzem níveis plasmáticos até 35 vezes superiores da dose recomendadas para adultos com HIV e nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada. Evidência de letalidade embrionária foi observada em coelho, mas não houve nenhuma indicação desse efeito em rato.

A farmacocinética de lamivudina em gestantes foi semelhante à obtida após o parto e em mulheres adultas não gestantes. As concentrações de lamivudina foram em geral semelhantes em amostras séricas do cordão umbilical, maternas e neonatais. Em um subgrupo de pacientes que forneceram amostras de líquido amniótico após a ruptura natural das membranas, as concentrações de lamivudina no líquido amniótico variaram de 1,2 a 2,5 mcg/ml (150 mg duas vezes ao dia) e 2,1 a 5,2 mcg/ml (300 mg duas vezes ao dia) e foram em geral mais que duas vezes maior que os níveis séricos maternos. Além disso, outros estudos em humanos demonstraram que a lamivudina atravessa a placenta. A administração de lamivudina durante a gravidez só deve ser considerada se os benefícios esperados forem maiores do que qualquer risco possível.

Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Pelo fato de estudos de reprodução animal nem sempre serem preditivos da resposta humana, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina deve ser utilizado durante a gravidez somente se for claramente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Recomenda-se que as mulheres infectadas com HIV-1, como regra geral, não amamentem para evitar a possível transmissão pós-natal do HIV-1. Estudos em ratos demonstraram que tenofovir e lamivudina são secretados no leite. Amostras de leite materno obtidas de cinco mães infectadas com HIV-1 na primeira semana pós-parto mostraram que o tenofovir é excretado no leite humano. A lamivudina também é excretada no leite humano. Em um estudo, após a administração oral repetida de lamivudina, 150 mg duas vezes ao dia (em combinação a 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia) ou 300 mg de lamivudina duas vezes ao dia (em combinação a 300 mg de zidovudina ou em uma associação em dose fixa), esta foi eliminada no leite materno humano (0,5 a 8,2 microgramas/ml) em concentrações semelhantes às encontradas no soro. Em outros estudos, após a administração oral repetida de 150 mg de lamivudina

duas vezes ao dia, a proporção leite materno: soro materno variou entre 0,6 e 3,3. A concentração média de lamivudina no soro infantil variou entre 18 e 28 ng/ml e não foi detectável em um dos estudos (ensaio de sensibilidade 7 ng/ml). Não foram avaliados os níveis intracelulares de trifosfato de lamivudina, substância ativa da lamivudina, em crianças pós-amamentação. O impacto desta exposição em lactentes amamentados é desconhecido. Portanto, a relevância clínica da concentração sérica dos compostos mensurados nas mães é desconhecida.

Devido ao potencial de transmissão de HIV e o potencial para reações adversas graves em lactentes, as mães devem ser orientadas a não amamentar se estiverem recebendo o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina.

Uso pediátrico

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em pacientes pediátricos menores de 18 anos.

Idosos

Não há dados farmacocinéticos em pacientes com mais de 65 anos de idade. Em geral, deve-se ter cautela na administração do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina em pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e a existência de doenças concomitantes ou outra terapêutica.

Insuficiência Hepática

Tenofovir: a farmacocinética do tenofovir após dose única de 300 mg foi estudada em pacientes não HIV com insuficiência hepática de moderada a grave. Não houve alteração substancial na farmacocinética do tenofovir em pacientes com insuficiência hepática comparado com pacientes normais. Não houve necessidade de alteração da dose tenofovir nos pacientes com insuficiência hepática.

Lamivudina: os dados obtidos em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave demonstram que a farmacocinética da lamivudina não é afetada de maneira significativa pelo comprometimento hepático.

Insuficiência Renal

Tenofovir: a farmacocinética do tenofovir é alterada em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com *clearance* de creatinina <50 ml/min ou com doença renal terminal que requer diálise, a *C*_{max} e a AUC 0-infinito do tenofovir foram aumentadas. Recomenda-se que o intervalo de doses do tenofovir seja modificado em pacientes com *clearance* de creatinina <50 ml/min ou em pacientes com doença renal terminal que requerem diálise.

Lamivudina: em pacientes com insuficiência renal, a concentração plasmática de lamivudina (área sob a curva- AUC) é aumentada devido à diminuição do *clearance*. A dosagem de lamivudina deverá ser reduzida para os pacientes com *clearance* da creatinina <50 ml/minuto. No entanto, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é um comprimido revestido de dose fixa e que, portanto, não é possível ajuste de dose. Assim, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não é recomendado

para paciente com insuficiência renal (*clearance* de creatinina <50 ml/min) ou pacientes com doença renal em estágio terminal, necessitando de hemodiálise.

Este medicamento contém lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa usando o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina. Foram realizados estudos de interação medicamentosa com fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina, os componentes do fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina.

Didanosina

A administração concomitante de fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina e didanosina deve ser feita com cautela e os pacientes que receberem esta combinação devem ser monitorados atentamente quanto a reações adversas associadas à didanosina. A administração de didanosina deve ser interrompida em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao componente.

Quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado com didanosina, a C_{max} e a AUC da didanosina administrada, seja na forma de revestimento entérico ou tamponada, aumentou significativamente. O mecanismo desta interação é desconhecido. Concentrações mais elevadas de didanosina podem potencializar reações adversas associadas à didanosina, inclusive pancreatite e neuropatia. Observou-se a supressão da contagem de células CD4⁺ em pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila com didanosina 400 mg todos os dias.

Em adultos com peso corporal > 60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 250 mg quando administrada concomitantemente com o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina. Não há dados disponíveis que recomendem um ajuste de dose de didanosina para pacientes com peso corporal < 60 kg. Quando coadministrado, o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina e didanosina cápsula de revestimento entérico devem ser tomados com o paciente em jejum ou após uma refeição leve (< 400 kcal, 20% de gordura). A coadministração de didanosina em formulação comprimido tamponado com o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina deve ser feita com o paciente em jejum.

Inibidores de Proteases do HIV-1

O atazanavir demonstrou aumentar as concentrações de tenofovir. O mecanismo desta interação é desconhecido. Os pacientes que receberem atazanavir e o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao tenofovir. A administração de fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina deve ser interrompida em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao tenofovir. Tenofovir reduz a AUC e C_{min} de atazanavir. Quando coadministrado com o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina, recomenda-se que atazanavir 300 mg seja administrado com ritonavir 100 mg. O atazanavir sem ritonavir não deve ser coadministrado com o fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina.

O lopinavir/ritonavir, atazanavir coadministrado com ritonavir e darunavir coadministrado com ritonavir têm demonstrado aumentar as concentrações de tenofovir. O fumarato de tenofovir desoproxila é um substrato de glicoproteína-P (Pgp) e transportadores da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Quando o fumarato de tenofovir desoproxila é coadministrado com um inibidor desses transportadores, um aumento na absorção pode ser observado. Pacientes recebendo o fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com lopinavir/ritonavir, atazanavir potencializado com ritonavir ou darunavir potencializado com ritonavir devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila. O fumarato de tenofovir desoproxila deve ser descontinuado em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao mesmo.

Agentes antivirais para hepatite C

Foi demonstrado que a coadministração de fumarato de tenofovir desoproxila, um componente do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, e ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta a exposição ao tenofovir.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, deve ser feito monitoramento para reações adversas associadas com o fumarato de tenofovir desoproxila.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir sem um inibidor de protease de HIV-1/ritonavir ou um inibidor de protease de HIV-1/combinção de cobicistate, deve ser feito monitoramento para reações adversas associadas com o fumarato de tenofovir desoproxila.

Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir e um inibidor de protease de HIV-1/ritonavir ou um inibidor de protease de HIV-1/combinção de cobicistate, considere um tratamento alternativo para HCV ou terapia antirretroviral, pois a segurança de concentrações elevadas de tenofovir neste contexto não foi estabelecida. Se a coadministração for necessária, monitore as reações adversas associadas com fumarato de tenofovir desoproxila.

Drogas que afetam a função renal

Como o tenofovir é essencialmente eliminado pelos rins, a coadministração do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações séricas de tenofovir e/ou aumentar as concentrações de outros fármacos eliminados pelos rins. Alguns exemplos incluem, mas não se limitam ao o cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglicosídeos (ex.: gentamicina) e altas doses ou diversos AINES. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações de lamivudina e/ou tenofovir. O fumarato de tenofovir desoproxila, um dos componentes do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, não deve ser administrado em conjunto com adefovir dipivoxil no tratamento da hepatite B crônica.

Inibidores dos transportadores de cátions

A lamivudina, um componente do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, é predominantemente eliminada por secreção catiônica orgânica ativa. Deve-se considerar a possibilidade de interações com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando sua principal via de eliminação for secreção renal ativa através do sistema de transporte catiônico orgânico (por exemplo, trimetoprima). Não há dados disponíveis sobre interações com outras drogas que têm mecanismos de depuração renal semelhantes aos da lamivudina. A trimetoprima 160 mg e sulfametoxazol 800 mg (TMP/SMX) uma vez ao dia demonstraram aumentar a exposição de lamivudina (AUC) em aproximadamente 40%. Não se recomenda qualquer alteração na dose de nenhum dos componentes, a menos que o paciente tenha alteração da função renal. Não há informações referentes ao efeito sobre a farmacocinética de lamivudina em doses maiores de TMP/SMX, como as usadas para tratar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Não há dados disponíveis referentes a interações com outros fármacos que tenham mecanismos de depuração renal semelhantes aos da lamivudina.

Entricitabina e Zalcitabina

A lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da entricitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Além disso, o mecanismo de resistência viral tanto para lamivudina quanto para entricitabina é mediado através de mutação no mesmo gene da transcriptase reversa viral (M184V) e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica desta combinação pode ser limitada. Assim, não é recomendado o uso de lamivudina em combinação com entricitabina ou associações em dose fixa contendo entricitabina.

A lamivudina e a zalcitabina podem inibir a fosforilação intracelular uma da outra. Portanto, o uso de lamivudina em combinação com zalcitabina não é recomendado.

Sorbitol

A co-administração de doses únicas de lamivudina e sorbitol resultou numa redução dependente da dose de sorbitol nas exposições à lamivudina. Quando possível, evitar o uso de medicamentos contendo sorbitol com lamivudina.

Zidovudina

Um aumento discreto na C_{máx} da zidovudina (28%) foi observado quando administrada em associação com a lamivudina.

Contudo, a área sob a curva não foi significativamente alterada. A zidovudina não exerce efeito sobre a farmacocinética da lamivudina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Dupla deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Respeitada sua posologia, após aberto o produto é estável durante toda sua utilização (60 dias).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Dupla é um comprimido revestido amarelo claro, oblongo e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina é de um comprimido uma vez ao dia, por via oral, com ou sem alimento.

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com problemas renais cuja depuração de creatinina seja ≥ 50 ml/min. Nestes casos deve-se realizar o monitoramento de rotina da depuração de creatinina calculada e fósforo sérico para estes pacientes. Já para pacientes com depuração de creatinina <50 ml/min, o fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não poderá ser prescrito por ser um comprimido de dose fixa, não sendo possível ajustar a dose.

A farmacocinética de tenofovir não foi avaliada em pacientes que não precisam de hemodiálise com depuração de creatinina <10 ml/min; portanto, não há recomendação de dose disponível para estes pacientes.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são apresentadas em outras seções do folheto informativo:

- Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose (Vide “Advertências e Precauções”)
- Exacerbações da hepatite pós-tratamento (Vide “Advertências e Precauções”)
- Reincidência ou piora de insuficiência renal (Vide “Advertências e Precauções”)
- Risco de descompensação hepática (Vide Advertências e Precauções)
- Reduções na Densidade Mineral Óssea (Vide “Advertências e Precauções”)
- Síndrome da reconstituição imunológica (Vide “Advertências e Precauções”)
- Redistribuição de gordura (Vide “Advertências e Precauções”)
- Pancreatite (Vide “Advertências e Precauções”)

Tenofovir + Lamivudina – Experiência em Ensaios Clínicos

Estudo 903 - reações adversas decorrentes do tratamento:

Em um estudo controlado comparativo duplo-cego (Estudo 903) em que 600 pacientes sem tratamento prévio receberam tenofovir (N=299) ou estavudina (N=301) em combinação com lamivudina e efavirenz por 144 semanas, as reações adversas mais comuns foram vertigem e eventos gastrointestinais leves a moderados.

Reações adversas leves (Grau 1) foram comuns, com uma incidência semelhante em ambos os grupos de tratamento e incluíram tontura, diarreia e náusea. Algumas reações adversas moderadas a graves decorrentes do tratamento estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas específicas decorrentes do tratamento^a (Graus 2-4) relatadas em ≥5% em qualquer grupo de tratamento no Estudo 903 (0-144 semanas)

| | fumarato de tenofovir desoproxila + 3TC + EFV | D4T + 3TC + EFV |
|--|--|------------------------|
| | N = 299 | N = 301 |
| Corpo (Geral) | | |
| Cefaléia | 14% | 17% |
| Dor | 13% | 12% |
| Febre | 8% | 7% |
| Dor abdominal | 7% | 12% |
| Dor nas costas | 9% | 8% |
| Astenia | 6% | 7% |
| Sistema digestivo | | |
| Diarréia | 11% | 13% |
| Náuseas | 8% | 9% |
| Dispepsia | 4% | 5% |
| Vômitos | 5% | 9% |
| Distúrbios metabólicos | | |
| Lipodistrofia ^b | 1% | 8% |
| Músculo-esquelético | | |
| Artralgia | 5% | 7% |
| Mialgia | 3% | 5% |
| Sistema nervoso | | |
| Depressão | 11% | 10% |
| Insônia | 5% | 8% |
| Tonturas | 3% | 6% |
| Neuropatia periférica ^c | 1% | 5% |
| Ansiedade | 6% | 6% |
| Respiratório | | |
| Pneumonia | 5% | 5% |
| Pele e Anexos | | |
| Evento de erupção cutânea ^d | 18% | 12% |

a. As frequências de reações adversas baseiam-se em todos os eventos adversos emergentes do tratamento, independentemente da relação com o medicamento em estudo.

b. Lipodistrofia representa uma variedade de eventos adversos descritos pelo pesquisador, não uma síndrome definida em protocolo.

c. Neuropatia periférica inclui neurite periférica e neuropatia.

d. Evento de erupção cutânea inclui: erupção cutânea, prurido, erupção cutânea maculopapular, urticária, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea pustular.

Anomalias laboratoriais:

Com exceção das elevações de colesterol em jejum e triglicérides em jejum comuns no grupo que recebeu estavudina (40% e 9%), em comparação com tenofovir (19% e 1%), respectivamente, as anormalidades laboratoriais observadas no Estudo 903 ocorreram com frequência semelhante nos grupos de tratamento do tenofovir e estavudina. A Tabela 2 apresenta um resumo das anormalidades laboratoriais de Graus 3 e 4.

Tabela 2. Anormalidades laboratoriais de graus 3–4 relatadas em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com tenofovir no Estudo 903 (0–144 semanas)

| | fumarato de tenofovir desoproxila + 3TC + EFV | d4T + 3TC + EFV |
|---|--|------------------------|
| | N=299 | N=301 |
| Qualquer alteração laboratorial de grau ≥ 3 | 36% | 42% |
| Colesterol em jejum (>240 mg/dL) | 19% | 40% |
| Creatina quinase (M: >990 U/L; F: >845 U/L) | 12% | 12% |
| Amilase sérica (>175 U/l) | 9% | 8% |
| AST (M:>180 U/L; F:>170 U/L) | 5% | 7% |
| ALT (M: >215 U/L; F: >170 U/L) | 4% | 5% |
| Hematúria (>100 hemácias / campo de grande aumento) | 7% | 7% |
| Neutrófilos (<750/mm ³) | 3% | 1% |
| Triglicérides em jejum (>750 mg/dL) | 1% | 9% |

Reduções na Densidade Mineral Óssea (DMO)

Nos pacientes infectados com HIV tratados com tenofovir no Estudo 903 até 144 semanas, foram observadas reduções na densidade mineral óssea (DMO) a partir do período basal na espinha lombar e no quadril em ambos os grupos de tratamento. Na 144^a semana, havia uma redução percentual média significativamente superior a partir do período basal na DMO na espinha lombar nos pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina + efavirenz em comparação com aqueles que receberam estavudina + lamivudina + efavirenz. As alterações na DMO no quadril foram semelhantes nos dois grupos de tratamento. Em ambos os grupos, a maior parte da redução na densidade mineral óssea ocorreu nas primeiras 24–48 semanas do estudo, e esta redução foi mantida ao longo das 144 semanas. Comparando-se os pacientes tratados com fumarato de tenofovir desoproxila e os pacientes do grupo comparador, 28% e 21%, respectivamente, perderam pelo menos 5% da DMO da espinha ou 7% da densidade mineral óssea do quadril. Foram relatadas fraturas clinicamente relevantes (excluindo dedos dos pés e das mãos) em quatro pacientes no grupo do fumarato de tenofovir desoproxila e seis no grupo comparador. O fumarato de tenofovir desoproxila foi associado a aumentos significativos nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina sérica específica dos ossos, osteocalcina sérica, C-telopeptídeo sérico e N-telopeptídeo urinário), sugerindo aumento da renovação óssea. Os níveis séricos do hormônio da paratireoide e de vitamina D 1, 25 também foram maiores nos pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila. No entanto, com exceção da fosfatase alcalina específica do osso, essas alterações resultaram em valores que permaneceram dentro da faixa normalidade.

Experiência pós-comercialização:

Além dos eventos adversos relatados a partir de estudos clínicos, os seguintes eventos foram identificados durante o uso pós-aprovação do fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina. Por serem relatados

voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, não é possível fazer estimativas de frequência. Estes eventos foram escolhidos para inclusão devido à combinação de sua gravidade, frequência de relato ou possível relação causal com fumarato de tenofovir desoproxila e lamivudina.

Tenofovir:

Distúrbios do sistema imunológico: reação alérgica.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hipofosfatemia, acidose láctica, hipocalemia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dispneia.

Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, pancreatite, aumento da amilase.

Distúrbios renais e urinários: comprometimento ou insuficiência renal, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatia proximal, proteinúria, creatinina elevada, necrose tubular aguda, diabetes insipidus nefrogênico, poliúria, nefrite intersticial (inclusive casos agudos).

Distúrbios hepatobiliares: esteatose hepática, hepatite, elevação das enzimas hepáticas (geralmente AST, ALT, gama GT).

Distúrbios de tecido cutâneo e subcutâneo: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: rabdomiólise, osteomalacia (manifestada como ostealgia e que possa contribuir para fraturas), fraqueza muscular, miopatia.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: astenia.

Lamivudina:

Corpo como um todo: redistribuição/acúmulo de gordura corporal.

Endócrino e metabólico: hiperglicemia e hiperdislipidemia.

Geral: fraqueza

Hemático e linfático: anemia (inclusive aplasia pura de série vermelha e anemias graves que progridem com terapia), linfadenopatia, esplenomegalia.

Hepático e pancreático: acidose láctica e esteatose hepática, pancreatite, exacerbação pós-tratamento da hepatite B (consulte “Advertências e Precauções”).

Hipersensibilidade: anafilaxia, urticária.

Musculoesquelético: fraqueza muscular, elevação da CPK, rabdomiólise.

Pele: alopecia, exantema, prurido.

As seguintes reações adversas, listadas sob as rubricas acima, podem ocorrer como consequência da tubulopatia renal proximal: rabdomiólise, osteomalácia, hipocalemia, fraqueza muscular, miopatia e hipofosfatemia.

Os níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea podem aumentar durante a terapia antirretroviral. O controle da doença e alterações no estilo de vida são também fatores contribuintes. Deve-se considerar a medição dos níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea. Desordens lipídicas devem ser tratadas conforme clinicamente apropriado.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de

Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Tenofovir: há disponível limitada experiência clínica com doses maiores que a dose terapêutica de tenofovir 300 mg. No estudo 901, 600 mg de fumarato de tenofovir desopoxila foram administrados a oito pacientes durante 28 dias. Não foram relatadas reações adversas graves. Os efeitos de doses mais elevadas não são conhecidos. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto à evidência de toxicidade e tratamento de apoio padrão fornecido, conforme necessidade. O tenofovir é eficientemente eliminado através de hemodiálise, com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Após uma dose única de 300 mg de tenofovir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu cerca de 10% da dose administrada.

Lamivudina: Não existe um antídoto conhecido para a lamivudina. Foi relatado um caso de um adulto que ingeriu 6 g de lamivudina; não se observaram sinais ou sintomas clínicos e os exames hematológicos permaneceram normais. Foram relatados dois casos de superdosagem pediátrica. Um caso foi uma dose única de 7 mg/kg de lamivudina; o segundo caso envolveu a administração de 5 mg/kg de lamivudina duas vezes por dia durante 30 dias. Não se observaram quaisquer sinais ou sintomas clínicos em nenhum caso. Como uma quantidade insignificante de lamivudina foi eliminada por hemodiálise de 4 horas, diálise peritoneal ambulatorial contínua e diálise peritoneal automatizada, não se sabe se a hemodiálise contínua ofereceria benefício clínico em um evento de superdosagem da lamivudina. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado e tratamento de apoio padrão fornecido, conforme necessidade.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0517

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Atenção – O uso incorreto pode causar resistência ao vírus da AIDS e falha no tratamento.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/02/2020.

