

Biovir[®]

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

comprimidos revestidos

150 mg + 300 mg

- Profissional de Saúde -

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Biovir® comprimidos revestidos

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Biovir®

lamivudina + zidovudina

APRESENTAÇÃO

Biovir® é apresentado em embalagem que contém 60 comprimidos revestidos e ranhurados, contendo 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 14KG)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

| | |
|--------------------------|--------------|
| lamivudina | 150 mg |
| zidovudina | 300 mg |
| Excipientes* q.s.p. | 1 comprimido |

celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, sílica anidra coloidal, estearato de magnésio, Opadry® Branco YS- 1-7706-G (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 400 e polissorbato 80 e água purificada.

*removida durante o processo de fabricação

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Biovir® é indicado para tratamento da infecção por HIV.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Biovir® reduziu em 50% a quantificação sérica do RNA-HIV de 94% dos pacientes.

Referência: ERON, JJ, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. N Engl J Med, 333(25): 1662-1669, 1995.

The Antiretroviral Pregnancy Registry

O *Antiretroviral Pregnancy Registry* recebeu relatos prospectivos de mais de 11.000 casos de exposição à lamivudina durante a gravidez que resultaram em bebês nascidos com vida. Estes compreendem mais de 4.500 exposições durante o primeiro trimestre e mais de 7.200 exposições durante o segundo/terceiro trimestre e incluíram 143 e 207 deficiências congênitas, respectivamente. A prevalência (IC 95%) das deficiências congênitas no primeiro trimestre foi de 3,1% (2,6; 3,7%) e no segundo/terceiro trimestre de 2,9% (2,5; 3,3%).

O *Antiretroviral Pregnancy Registry* recebeu relatórios de mais de 13.000 casos de exposição à zidovudina durante a gravidez que resultaram em bebês nascidos com vida. Estes compreendem mais de 4.100 exposições durante o primeiro trimestre, mais de 9.300 exposições durante o segundo/terceiro trimestre e incluíram 133 e 264 deficiências congênitas, respectivamente. A prevalência (IC 95%) das deficiências congênitas no primeiro trimestre foi de 3,2% (2,7; 3,8%) e no segundo/terceiro trimestre de 2,8% (2,5; 3,2%).

Essas proporções não são significativamente superiores às relatadas nos dois sistemas de vigilância de populações (2,72 por 100 nascimentos com vida e 4,17 por 100 nascimentos com vida, respectivamente). O *Antiretroviral Pregnancy Registry* não demonstra um risco aumentado das principais deficiências congênitas para lamivudina ou zidovudina, comparando com a taxa de base.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC

Grupo farmacodinâmico: análogo de nucleosídeo, Código ATC: J05 AF30.

Mecanismo de ação

A lamivudina e a zidovudina são análogos de nucleosídeos e potentes inibidores seletivos de HIV-1 e HIV-2.

Os dois fármacos são metabolizados sequencialmente pelas quinases intracelulares nas respectivas formas ativas de 5'-trifosfato (TP). A lamivudina-TP e a zidovudina-TP são substratos e inibidores competitivos da transcriptase reversa do HIV. Entretanto, sua principal atividade antiviral se dá pela incorporação da forma trifosfato na cadeia do DNA viral, o que resulta na finalização da cadeia de ácido nucleico e na interrupção do ciclo de replicação viral. Os trifosfatos de lamivudina e zidovudina mostram atividade significativamente menor nas polimerases do DNA das células hospedeiras. Não foram observados efeitos antagonistas *in vitro* da lamivudina com outros antirretrovirais (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina e zidovudina), nem da zidovudina com outros antirretrovirais (agentes testados: abacavir, didanosina e interferon alfa).

In vitro, a lamivudina demonstra baixa citotoxicidade em linfócitos sanguíneos periféricos, em linhas celulares estabelecidas de linfócitos e de monócitos-macrófagos e em uma variedade de células progenitoras da medula óssea *in vitro*. Portanto, a lamivudina tem, *in vitro*, alto índice terapêutico.

Efeitos Farmacodinâmicos

A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração de aminoácidos em M184V próxima ao sítio de ação da transcriptase reversa (TR) viral. Essa variante aparece tanto *in vitro* quanto em pacientes vivendo com HIV-1 sob tratamento antirretroviral que contém lamivudina. Os mutantes M184V exibem suscetibilidade muito reduzida à lamivudina e mostram diminuição da capacidade de replicação viral *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que isolados de vírus resistentes à zidovudina podem se tornar sensíveis quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica desses achados, no entanto, ainda não está bem definida.

A resistência cruzada conferida pela TR de M184V é limitada dentro da classe de inibidores de nucleosídeos dos agentes antirretrovirais. A zidovudina e a estavudina mantêm sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina que contém apenas a mutação M184V. O mutante TR M184V apresenta redução menor que 4 vezes na suscetibilidade à didanosina e à zalcitabina. A relevância clínica desses achados é desconhecida.

A resistência aos análogos da timidina (entre eles a zidovudina) está bem caracterizada e é conferida pelo acúmulo gradual de até seis mutações específicas da transcriptase reversa do HIV nos códons 41, 67, 70, 210, 215 e 219. Os vírus adquirem resistência fenotípica aos análogos da timidina através da combinação

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Biovir® comprimidos revestidos

de mutações dos códons 41 e 215 ou pelo acúmulo de pelo menos quatro das seis mutações. Essas mutações de análogos da timidina por si só não causam alto nível de resistência cruzada a nenhum dos outros nucleosídeos, permitindo o uso posterior de qualquer dos demais inibidores da transcriptase reversa aprovados.

Dois padrões de mutação de resistência a múltiplos fármacos, o primeiro caracterizado por mutações da transcriptase reversa do HIV nos códons 62, 75, 77, 116 e 151 e o segundo, que envolve tipicamente uma mutação T69S e uma inserção de pares de seis bases na mesma posição, resultam em resistência fenotípica a zidovudina, bem como aos outros inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. Qualquer um desses dois padrões de mutação de resistência a múltiplos nucleosídeos limita gravemente futuras opções terapêuticas.

Em estudos clínicos, a combinação da zidovudina com a lamivudina tem demonstrado redução da carga viral do HIV-1 e aumento da contagem de células CD₄. Dados clínicos indicam que a combinação da lamivudina com a zidovudina, isoladamente ou em combinação com regimes terapêuticos que contêm zidovudina, resulta em redução significativa do risco de progressão da doença e de mortalidade.

Separadamente, a terapia com lamivudina e zidovudina tem produzido isolados clínicos de HIV que demonstram sensibilidade reduzida *in vitro* ao análogo de nucleosídeo ao qual foram expostos. Além disso, há evidências clínicas, *in vivo*, de que a lamivudina, associada à zidovudina, retarda o aparecimento de resistência à zidovudina em indivíduos que não receberam terapia antirretroviral prévia.

Os testes de suscetibilidade *in vitro* não foram padronizados, e os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos. A relação entre a suscetibilidade *in vitro* do HIV à lamivudina e/ou à zidovudina e a resposta clínica ao tratamento continuam sendo investigadas.

A lamivudina e a zidovudina têm sido amplamente usadas como componentes do tratamento antirretroviral combinado com outros agentes antirretrovirais da mesma classe (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos) ou de classes diferentes (inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos).

Múltiplos esquemas de tratamento antirretroviral que contêm lamivudina demonstraram ser eficazes em pacientes não submetidos a tratamento antirretroviral anterior, bem como naqueles que apresentam vírus que contêm as mutações M184V.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina e a zidovudina são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal. Nos adultos, a biodisponibilidade após administração oral da lamivudina é de aproximadamente 80% a 85% e a da zidovudina é de cerca de 60% a 70%.

Um estudo sobre bioequivalência comparou **Biovir**®, lamivudina em comprimidos de 150 mg e zidovudina em comprimidos de 300 mg em administração conjunta. Também se estudou o efeito dos alimentos sobre a velocidade e a extensão da absorção. **Biovir**® mostrou-se bioequivalente a lamivudina 150 mg e a zidovudina 300 mg em administração de comprimidos separados a indivíduos em jejum.

Após a administração de **Biovir**®, os valores de C_{max} da lamivudina e da zidovudina (intervalo de confiança de 95%) são de 1,5 (1,3 a 1,8) µg/mL e de 1,8 (1,5 a 2,2) µg/mL respectivamente. Os valores médios de T_{max} são de 0,75 (0,50 a 2,00) horas e de 0,50 (0,25-2,00) horas respectivamente. Há similaridade na extensão da absorção (AUC) das duas drogas, assim como na meia-vida estimada após o uso de **Biovir**®, entre a administração feita com alimentos e a feita em jejum, apesar de a velocidade de absorção (C_{max} e T_{max}) estar reduzida quando as drogas são ingeridas em jejum. Com base nesses dados, concluiu-se que **Biovir**® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Não se espera que a administração dos comprimidos macerados, misturados com líquidos ou com uma pequena porção de comida pastosa tenha impacto na característica farmacêutica de **Biovir**®; portanto, tampouco se espera alteração do efeito clínico. Essa conclusão se baseia nas características físico-químicas e farmacocinéticas do ingrediente ativo e no comportamento da dissolução *in vitro* dos comprimidos de **Biovir**® em água, assumindo-se que o paciente macere e transfira 100% do comprimido (ou a metade do comprimido) e o degluta imediatamente.

Distribuição

Estudos feitos com lamivudina e zidovudina em administração intravenosa mostraram que os volumes aparentes médios de distribuição foram de 1,3 e 1,6 L/kg respectivamente. A lamivudina apresenta farmacocinética linear na faixa de dose terapêutica e demonstra limitada ligação à principal proteína plasmática, a albumina (<36% da albumina sérica *in vitro*). A ligação da zidovudina às proteínas plasmáticas é de 34% a 38%. Portanto, não se esperam interações medicamentosas por deslocamento do sítio de ligação com **Biovir**®.

Os dados demonstram que a lamivudina e a zidovudina penetram no sistema nervoso central (SNC) e alcançam o fluido cerebrospinal (CSF). A razão média das concentrações líquidas/séricas 2 a 4 horas após a administração oral da lamivudina foi de 0,12; a da zidovudina, de 0,5. A verdadeira extensão da penetração da lamivudina no SNC e sua relação com a eficácia clínica são desconhecidas.

Metabolismo

O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação de menor importância. Esse fármaco é predominantemente eliminado por excreção renal como droga inalterada. A probabilidade de interações medicamentosas metabólicas com a lamivudina é pequena em razão de seu baixo grau de metabolização hepática (5% a 10%) e de sua reduzida ligação plasmática.

O 5'-glicuronídeo da zidovudina constitui-se no principal metabólito existente no plasma e na urina, é responsável por aproximadamente 50% a 80% da dose administrada, e sua eliminação se dá por via renal. A 3'-amino-3'-deoxitimidina (AMT) tem sido identificada como metabólito da zidovudina após administração intravenosa.

Eliminação

A meia-vida de eliminação observada da lamivudina varia de 18 a 19 horas. O *clearance* sistêmico médio é de aproximadamente 0,32 L/h/kg, com *clearance* predominantemente renal (>70%) através do sistema de transporte catiônico orgânico.

Em estudos sobre a zidovudina em administração intravenosa, a meia-vida plasmática terminal média foi de 1,1 hora e o *clearance* sistêmico médio de 1,6 L/h/kg. O *clearance* renal da zidovudina é estimado em 0,34 L/h/kg, o que indica filtração glomerular e secreção tubular ativa pelos rins.

Pacientes com insuficiência renal

Estudos com pacientes que apresentam comprometimento renal demonstraram que a eliminação da lamivudina é afetada por essa disfunção devido ao decréscimo do *clearance* renal. Uma redução de dose é necessária para os pacientes que apresentam *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min. A concentração da zidovudina também parece aumentada nos pacientes com insuficiência renal avançada.

Pacientes com insuficiência hepática

Os dados limitados sobre pacientes com cirrose sugerem que pode ocorrer acúmulo da zidovudina com a diminuição da glicuronidação. Em casos de insuficiência hepática grave, talvez seja necessário um ajuste de dose da zidovudina.

Idosos

Não há dados farmacocinéticos disponíveis sobre pacientes com mais de 65 anos de idade.

Crianças

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Biovir® comprimidos revestidos

Nas crianças com idade superior a 5 ou 6 meses, o perfil farmacocinético da zidovudina é semelhante ao observado em adultos. A droga é bem absorvida no intestino, e em todos os regimes posológicos estudados, em adultos e crianças, a biodisponibilidade foi de 60% a 74%, com média de 65%. Os níveis de $C_{ss,max}$ foram de 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/mL}$) após uma dose de 120 mg de zidovudina (em solução) por m^2 da área de superfície corporal e de 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/mL}$) com 180 mg/m^2 da área de superfície corporal. Doses de 180 mg/m^2 (quatro vezes por dia) administradas em crianças originaram exposição sistêmica semelhante (AUC de 24 horas de 40,0 h μM ou 10,7 h $\mu\text{g/mL}$) à observada com doses de 200 mg (seis vezes por dia) administradas em adultos (40,7 h μM ou 10,9 h $\mu\text{g/mL}$).

Avaliou-se, em seis crianças de 2 a 13 anos de idade portadoras do HIV, a farmacocinética plasmática da zidovudina enquanto os pacientes recebiam 120 mg/m^2 desse fármaco (três vezes por dia), novamente avaliada após a troca de dosagem para 180 mg/m^2 (duas vezes por dia). A exposição sistêmica (AUC diária e C_{max}) no plasma com o regime de duas vezes por dia foi equivalente à obtida com a mesma dose diária total dividida em três partes.

De modo geral, a farmacocinética da lamivudina nos pacientes pediátricos é semelhante à dos adultos. No entanto, a biodisponibilidade absoluta (de aproximadamente 55% a 65%) se reduziu nos pacientes com menos de 12 anos. Além disso, os valores da depuração sistêmica foram superiores nos pacientes pediátricos mais novos e diminuíram com a idade, aproximando-se dos valores dos adultos por volta dos 12 anos. Devido a essas diferenças, a dose recomendada de lamivudina para crianças (com idade superior a 3 meses e peso inferior a 30 kg) é de 4 mg/kg duas vezes por dia.

Essa dose deve atingir AUC₀₋₁₂ média da ordem de 3.800 a 5.300 ng.h/mL. Dados recentes indicam que a exposição em crianças com menos de 6 anos pode reduzir-se cerca de 30% em comparação às outras faixas etárias. Dados adicionais relativos a esse assunto são aguardados. Até o momento os dados disponíveis não sugerem que a lamivudina seja menos eficaz para essa faixa etária.

Gravidez

A farmacocinética da lamivudina e da zidovudina em gestantes foi semelhante a não-gestantes. Devido à passagem da lamivudina pela placenta, em humanos, a concentração sérica de lamivudina em recém-nascidos foi semelhante à concentração sérica da mãe e do cordão umbilical na ocasião do parto. A zidovudina foi medida no plasma e gerou resultados similares aos observados com a lamivudina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Biovir® comprimidos é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade previamente demonstrada à lamivudina, à zidovudina ou a qualquer outro componente da fórmula.

A zidovudina é contraindicada para pacientes com baixa contagem de neutrófilos (menor que $0,75 \times 10^9/\text{L}$) ou baixos níveis de hemoglobina ($<7,5 \text{ g/dL}$ ou $4,65 \text{ mmol/L}$); portanto, **Biovir®** é contraindicado para esses pacientes (ver Advertências e Precauções).

Biovir® comprimidos é também contraindicado para crianças com peso inferior a 14 kg. Esse grupo de pacientes deve tomar a lamivudina e a zidovudina como formulações separadas de acordo com as indicações do médico.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com peso inferior a 14 kg.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com baixa contagem de neutrófilos (menor que $0,75 \times 10^9/\text{L}$) ou baixos níveis de hemoglobina ($<7,5 \text{ g/dL}$ ou $4,65 \text{ mmol/L}$).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As precauções e advertências sobre o uso de lamivudina e zidovudina são apresentadas nesta seção. Não existe nenhuma precaução nem advertência adicional relativa à combinação dos dois medicamentos em **Biovir®**. Recomenda-se administrar preparações isoladas de lamivudina e zidovudina nos casos em que são necessários ajustes de doses. Nessas circunstâncias, o médico deve usar como referência a prescrição individual desses medicamentos.

Os pacientes devem ser alertados sobre o perigo da automedicação (ver Interações Medicamentosas).

Infecções oportunistas

Os pacientes tratados com **Biovir®** ou quaisquer outras terapias antirretrovirais podem continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção pelo HIV. Assim, os pacientes devem continuar sob a observação clínica de médicos experientes no tratamento da infecção pelo HIV.

Efeitos colaterais hematológicos

Pode-se esperar a ocorrência de anemia, neutropenia e leucopenia (geralmente secundária à neutropenia) nos pacientes que usam zidovudina. Tais efeitos ocorreram com maior frequência com doses mais altas de zidovudina (de 1.200 a 1.500 mg/dia) em pacientes com doença avançada causada por HIV e em indivíduos com baixa reserva medular óssea antes do tratamento (ver Reações Adversas). Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente os parâmetros hematológicos dos pacientes sob tratamento com **Biovir®** (ver Contraindicações).

Esses efeitos hematológicos, de modo geral, só são observados de quatro a seis semanas após o início do tratamento. Para pacientes com doença sintomática avançada causada por HIV, comumente se recomenda, nos primeiros três meses de tratamento, a realização de exames laboratoriais pelo menos a cada duas semanas e, a partir daí, no mínimo mensalente. Nos indivíduos com infecção por HIV em fase inicial, os efeitos colaterais hematológicos são infrequentes. Dependendo da condição geral do paciente, os exames laboratoriais podem ser realizados com menor frequência, a cada três meses, por exemplo.

Além disso, talvez sejam necessários ajustes das doses de zidovudina caso ocorra mielossupressão ou anemia grave durante o tratamento com **Biovir®** em pacientes com comprometimento preexistente da medula óssea (como hemoglobina menor que 9 g/dL ou contagem de neutrófilos menor que $1,0 \times 10^9/\text{L}$). Como não é possível o ajuste das doses de **Biovir®**, deve-se usar preparações isoladas de zidovudina e de lamivudina (ver Contraindicações).

Pancreatite

Foram raros os casos de pancreatite em pacientes tratados com lamivudina e zidovudina. Não está claro se tais casos decorreram do uso desses medicamentos ou de doença subjacente por ação do HIV. Entretanto, é preciso considerar a pancreatite toda vez que o paciente desenvolver dor abdominal, náuseas e vômitos ou apresentar marcadores bioquímicos elevados. O tratamento com **Biovir®** deve ser interrompido até a exclusão do diagnóstico de pancreatite.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose

Houve relatos de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose (inclusive com casos fatais) no tratamento da infecção pelo HIV devido ao uso de análogos de nucleosídeos, isoladamente ou em combinação, entre eles a lamivudina e a zidovudina. A maioria destes casos ocorreu em mulheres. Os sinais clínicos indicativos de desenvolvimento de acidose láctica são fraqueza generalizada, anorexia e perda repentina de peso sem causa aparente, além de sintomas gastrointestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter muito cuidado ao administrar **Biovir®**, particularmente aos pacientes que apresentam fatores conhecidos de risco de doenças hepáticas. O tratamento com **Biovir®** deve ser suspenso se o paciente apresentar sintomas clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica, com ou sem hepatite, (que incluem hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações significativas das transaminases).

Lipoatrofia

O tratamento com zidovudina tem sido associado à perda de gordura subcutânea. A incidência e a severidade da lipoatrofia são relacionadas à exposição cumulativa. Esta perda de gordura, que é mais evidente na face, membros e nádegas, pode ser apenas parcialmente reversível e a melhoria pode levar vários

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Biovir® comprimidos revestidos

meses após a mudança para um tratamento sem zidovudina. Os pacientes devem ser avaliados regularmente para sinais de lipoatrofia durante o tratamento com **Biovir®** ou outros produtos que contenham zidovudina e, se possível, o tratamento deve ser alterado para um regime alternativo caso tenha suspeita de desenvolvimento de lipoatrofia.

Lipídeos séricos e glicose sanguínea

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.

Síndrome de reconstituição imune

Podem surgir, nos pacientes vivendo com HIV e com deficiência imune grave na ocasião do início do tratamento antirretroviral (TAR), reações inflamatórias a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais, causando problemas médicos sérios ou o agravamento dos sintomas. Essas reações foram tipicamente observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do TAR. Exemplos relevantes disso são retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (frequentemente referida como PCP). Quaisquer sintomas inflamatórios precisam ser avaliados imediatamente, iniciando-se tratamento quando necessário. Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B

Estudos clínicos e o uso comercial da lamivudina mostram que alguns pacientes com hepatite crônica pelo vírus B (VHB) podem desenvolver evidência clínica ou laboratorial de hepatite recorrente quando da interrupção do uso desse fármaco. Isso pode trazer consequências ainda mais graves para aqueles que apresentam doença hepática descompensada. Se houver interrupção do uso de **Biovir®** nos casos de pacientes coinfectados pelo VHB, deve-se levar em consideração a monitoração periódica dos testes de função hepática e dos marcadores da replicação do VHB.

Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite C

Relatou-se a exacerbação da anemia pelo uso da ribavirina quando a zidovudina faz parte do regime de tratamento do HIV, embora o mecanismo exato ainda não tenha sido esclarecido. Dessa forma, não se aconselha a coadministração de ribavirina e zidovudina, devendo-se considerar a substituição da zidovudina em um regime de combinação com TAR caso este já esteja estabelecido. Isso seria particularmente importante no caso de pacientes com histórico de anemia induzida pela zidovudina.

Pacientes com insuficiência renal moderada

Os parâmetros hematológicos devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes recebendo **Biovir®**, inclusive em pacientes com depuração sustentada de creatinina entre 30 e 49 mL/min. Em caso de desenvolvimento de neutropenia ou anemia nova ou agravada, pode ser necessário um ajuste da dose de zidovudina. Se for necessário um ajuste de dose, **Biovir®** deve ser descontinuado e os componentes individuais devem ser usados para construir o regime de tratamento.

Informações não-clínicas

Não foi observada sinergia da toxicologia em estudos com lamivudina em combinação com a zidovudina. Os efeitos clinicamente relevantes dos dois fármacos combinados são anemia, neutropenia e leucopenia.

Carcinogênese e mutagênese

Em estudos de longo prazo sobre carcinogenicidade oral em ratos e camundongos, a lamivudina não mostrou nenhum potencial carcinogênico.

Em estudos de longo prazo sobre carcinogenicidade oral em ratos e camundongos que receberam zidovudina, observou-se o surgimento tardio de tumores epiteliais vaginais. Não se detectou nenhum outro tumor relacionado ao uso da zidovudina em nenhum dos sexos e em nenhuma das espécies. Um estudo subsequente sobre carcinogenicidade intravaginal confirmou a hipótese de que os tumores vaginais resultaram da exposição local prolongada do epitélio vaginal das fêmeas roedoras a elevadas concentrações de zidovudina não metabolizada na urina. O valor preditivo para os seres humanos dos estudos sobre carcinogenicidade feitos com roedores é incerto. Assim, o significado clínico desses achados é pouco claro.

Além disso, realizaram-se dois estudos sobre carcinogenicidade transplacentária em camundongos. Em um deles, feito pelo *National Cancer Institute* dos Estados Unidos, a zidovudina foi administrada, nas doses máximas toleradas, a fêmeas de camundongo prenhes entre os dias 12 e 18 da gestação. Um ano após o parto, houve aumento da incidência de tumores de pulmão, fígado e trato reprodutivo da prole exposta ao maior nível de dose (420 mg/kg/peso corporal no final da gestação).

No segundo estudo, os camundongos receberam zidovudina em doses de até 40 mg/kg por 24 meses, e a exposição teve início antes do nascimento, no décimo dia de gestação. Os achados relacionados ao tratamento se limitaram a tumores epiteliais vaginais de surgimento tardio, que mostraram incidência e momento de início similares aos do estudo padrão sobre carcinogenicidade oral. Assim, o segundo estudo não forneceu evidências de que a zidovudina agiria como carcinógeno transplacentário.

Concluiu-se que os dados sobre carcinogenicidade transplacentária do primeiro estudo indicam risco hipotético, enquanto a redução do risco de transfecção materna do HIV para o feto não infectado devido ao uso da zidovudina na gravidez é bem comprovada.

A lamivudina e a zidovudina não são mutagênicas em testes bacterianos, mas, como muitos análogos de nucleosídeos, mostram atividade *in vitro* em testes com mamíferos, como no de linfoma em camundongos. A lamivudina não demonstrou nenhuma atividade genotóxica em estudos *in vivo* com doses que produziram concentrações plasmáticas até 40 ou 50 vezes superiores às concentrações plasmáticas clínicas. Como a atividade mutagênica da lamivudina *in vitro* não pôde ser confirmada em testes *in vivo*, concluiu-se que seu uso não representa risco de genotoxicidade para pacientes submetidos a tratamento.

A zidovudina mostrou efeitos clastogênicos, com doses repetidas, em um teste oral feito com micronúcleos de camundongos. Observou-se que os linfócitos do sangue periférico de pacientes com AIDS que receberam tratamento com zidovudina continham maior número de quebras cromossômicas. Um estudo piloto demonstrou que a zidovudina se incorpora ao DNA nuclear dos leucócitos de adultos, inclusive de mulheres grávidas que receberam esse fármaco no tratamento da infecção pelo HIV-1 ou na prevenção da transmissão viral de mãe para filho. A zidovudina também se incorporou ao DNA dos leucócitos do sangue do cordão umbilical de bebês cujas mães foram tratadas com esse fármaco. As implicações clínicas desses achados são desconhecidas.

Toxicologia Reprodutiva

Estudos reprodutivos em animais mostraram que tanto a lamivudina quanto a zidovudina atravessam a placenta, o que também foi confirmado em humanos. A lamivudina tem demonstrado evidências de causar um aumento de mortes embrionárias precoces em coelhos a exposições sistêmicas relativamente baixas, comparáveis àquelas obtidas em humanos. Esta evidência não foi observada em ratos, mesmo a exposições sistêmicas muito elevadas.

A zidovudina teve um efeito semelhante em ambas as espécies, mas apenas a exposições sistêmicas muito elevadas.

A lamivudina não foi teratogênica em estudos animais. Em doses maternas tóxicas, a zidovudina administrada a ratos durante a organogênese resultou em um aumento da incidência de malformações, mas não foi observada qualquer evidência de anomalias fetais em doses mais baixas.

Nem a zidovudina nem a lamivudina mostraram evidências de diminuição na fertilidade em estudos com ratos machos e fêmeas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Até o momento não há estudos sobre o efeito da lamivudina ou da zidovudina na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas. Além disso, não é possível prever efeitos negativos sobre essas atividades com base na farmacologia das substâncias ativas. No entanto, o estado clínico do paciente e o perfil dos efeitos adversos da lamivudina e da zidovudina devem ser considerados na análise da capacidade do paciente de dirigir veículos e de operar máquinas.

Fertilidade

Não existem dados que indiquem que a lamivudina e a zidovudina afetam a fertilidade das mulheres. Nos homens, a zidovudina não demonstrou afetar a contagem, a morfologia nem a motilidade dos espermatozoides.

Gravidez

A lamivudina e a zidovudina foram avaliadas pelo *Antiretroviral Pregnancy Registry* em mais de 11.000 e 13.000 mulheres durante a gestação e no pós-parto, respectivamente. Dados de estudos em humanos disponíveis a partir do *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostraram um aumento do risco das principais deficiências congênitas para lamivudina ou zidovudina em comparação com a taxa de base (ver Resultados de Eficácia).

O uso seguro de lamivudina e zidovudina em mulheres grávidas não foi estabelecido em estudos adequados e bem controlados que investigaram anormalidades congênitas. Portanto, a administração de **Biovir®** durante a gravidez deve ser considerada somente se os benefícios esperados forem maiores que os possíveis riscos ao feto.

Tem-se mostrado que a lamivudina e a zidovudina atravessam a placenta em humanos (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). O uso de zidovudina por mulheres grávidas, com tratamento subsequente dos recém-nascidos, tem mostrado reduzir a taxa de transmissão fetal do HIV. A lamivudina e a zidovudina têm sido associadas aos achados dos estudos de reprodução em animais (ver Toxicologia Reprodutiva, acima). Mulheres grávidas considerando o uso de **Biovir®** durante a gravidez devem estar cientes desses achados.

Observaram-se, em bebês e crianças expostos a ITRN durante a gestação ou no parto, pequenos aumentos temporários dos níveis sanguíneos de lactato sérico, que podem ser causados por disfunção mitocondrial. A relevância clínica desses aumentos é desconhecida. Além disso, houve relatos muito raros de retardo do desenvolvimento, crises convulsivas e outros distúrbios neurológicos. Entretanto, não se pode estabelecer relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRN na gravidez ou no parto. Esses achados não afetam as atuais recomendações de uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas como prevenção da transmissão vertical do HIV.

Lactação

Alguns especialistas recomendam que as mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento.

Em um estudo, após 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, esta foi eliminada no leite materno humano (0,5 a 8,2 µg/mL) em concentrações semelhantes às encontradas no soro. Enquanto, após administração de dose única de 200 mg de zidovudina em mulheres vivendo com HIV, a concentração média de zidovudina foi semelhante às encontradas no leite materno e soro. Em outros estudos, após a administração oral repetida de 150 mg de lamivudina (em combinação a 300 mg de zidovudina ou em uma associação em dose fixa) e 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia (como agente único ou em uma associação em dose fixa), a proporção soro: leite materno variou entre 0,4 e 3,2 para zidovudina, e 0,6 e 3,3 para lamivudina. 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). Em outro estudo, a concentração média de zidovudina no soro infantil foi de 24 ng/mL e abaixo do limite de quantificação (30 ng/mL). Não foram avaliados os níveis intracelulares de trifosfato de lamivudina e trifosfato de zidovudina (metabólitos ativos da lamivudina e zidovudina, respectivamente) em crianças pós-amamentação. Portanto, a relevância clínica da concentração sérica dos compostos mensurados nas mães é desconhecida.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

Pacientes idosos

Não há nenhum dado específico disponível sobre esses pacientes. Entretanto, recomendam-se cuidados especiais para essa faixa etária em virtude das alterações relacionadas à idade, como diminuição da função renal e mudanças dos parâmetros hematológicos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Considerando-se que **Biovir®** contém lamivudina e zidovudina, qualquer interação identificada desses agentes, individualmente, pode ocorrer com seu uso.

As interações listadas abaixo não devem ser consideradas excessivas, e sim representativas das classes de drogas com relação às quais são necessários alguns cuidados.

Efeito da lamivudina na farmacocinética de outros agentes

In vitro, a lamivudina demonstra nenhuma ou fraca inibição de fármacos transportadores de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína resistente ao câncer de mama (BCRP) ou glicoproteína P (PGP), proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1), MATE2- K ou transportadores de cátions orgânicos 3 (OCT3). Não é esperado, portanto, que a lamivudina afete as concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos desses transportadores.

A lamivudina é um inibidor de OCT1 e OCT2 *in vitro* com valores de IC50 de 17 e 33 µM, respectivamente. No entanto, a lamivudina tem baixo potencial para afetar as concentrações plasmáticas dos substratos de OCT1 e OCT2 a exposição terapêutica dos fármacos (até 300 mg).

Efeito de outros agentes na farmacocinética da lamivudina

A lamivudina é de substrato de MATE1, MATE2 - K e OCT2. A trimetoprima (um inibidor destes transportadores de fármacos) tem demonstrado aumentar as concentrações plasmáticas de lamivudina. No entanto, esta interação não é considerada clinicamente significativa e nenhum ajuste de dose da lamivudina é necessário.

A lamivudina é um substrato do transportador OCT1 de captação hepática. Como a eliminação hepática desempenha um papel menor na depuração de lamivudina, interações medicamentosas devido à inibição da OCT1 são improváveis de ter significância clínica.

A lamivudina é um substrato da Pgp e BCRP. No entanto, devido à sua elevada biodisponibilidade, é improvável que estes transportadores desempenhem um papel significativo na absorção de este fármaco. Portanto, é pouco provável que a coadministração de fármacos inibidores destes transportadores de efluxo afete a disposição e eliminação da lamivudina.

Interações relevantes com a lamivudina

A probabilidade de interações metabólicas com a lamivudina é baixa não apenas por seu limitado metabolismo e sua ligação à proteína plasmática como também por ser eliminada principalmente pelos rins de forma inalterada.

A lamivudina é predominantemente eliminada por secreção catiônica orgânica ativa. Deve-se considerar a possibilidade de interações com outros medicamentos administrados em concomitância, particularmente quando o principal meio de eliminação for a secreção renal ativa via sistema de transporte catiônico orgânico, como ocorre com a trimetoprima. Outras substâncias ativas (como a ranitidina e a cimetidina) são eliminadas apenas parcialmente por esse mecanismo e não parecem interagir com a lamivudina.

É improvável que as substâncias ativas excretadas predominantemente pela via aniônica orgânica ativa ou por filtração glomerular produzam interações clínicas significativas com a lamivudina.

sorbitol: a coadministração da solução de sorbitol (3,2g; 10,2g; 13,4g) com uma dose única de lamivudina em solução oral resultou em diminuições dose-dependentes de 14%, 32% e 36% na exposição da lamivudina ($AUC_{0-\infty}$) e de 28%, 52% e 55% na C_{max} da lamivudina em adultos. Quando possível, deve-se evitar a coadministração crônica de medicamentos que contenham sorbitol e **Biovir®**. Deve-se considerar um monitoramento mais frequente da carga viral de HIV-1 quando a coadministração crônica não puder ser evitada.

trimetoprima: a administração de trimetoprima/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) causa aumento de 40% da exposição à lamivudina por causa do componente trimetoprima. Entretanto, a menos que o paciente tenha comprometimento renal, não é necessário nenhum ajuste de dose da lamivudina (ver Posologia e Modo de Usar). Esse fármaco não tem efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima nem do sulfametoxazol. Não se estudou o efeito da coadministração da lamivudina com doses maiores de trimetoprima/sulfametoxazol, usados no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e da toxoplasmose.

entricitabina: 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 a 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 **Biovir®** em combinação com entricitabina ou combinações em doses fixas contendo entricitabina.

Interações relevantes com a zidovudina

A zidovudina é principalmente eliminada por conjugação hepática com um metabólito glicuronidato inativo. As substâncias ativas eliminadas principalmente por esse metabolismo, em especial por glicuronidação, costumam ter potencial para inibir o metabolismo da zidovudina.

atovaquona: a zidovudina não parece afetar a farmacocinética da atovaquona. Entretanto, dados sobre farmacocinética mostraram que a atovaquona parece reduzir a taxa de metabolismo da zidovudina ao seu metabólito glicuronídeo (no estado de equilíbrio estável, a AUC da zidovudina aumentou 33% e a C_{max} do glicuronídeo reduziu-se 19%). Observou-se, com doses diárias de 500 ou 600 mg de zidovudina, que seria improvável um curso de tratamento de três semanas concomitante com o uso da atovaquona para que a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* aguda resultasse no aumento da incidência de reações adversas atribuídas às concentrações plasmáticas maiores da zidovudina. Deve-se ter a cautela de monitorar pacientes sob tratamento prolongado com atovaquona.

claritromicina: os comprimidos de claritromicina reduzem a absorção da zidovudina. Isso pode ser evitado administrando-se os medicamentos com pelo menos 2 horas de intervalo.

lamivudina: a coadministração da zidovudina e da lamivudina resulta no aumento de 13% da exposição à zidovudina e de 28% dos níveis plasmáticos máximos. No entanto, a exposição global (AUC) não se altera significativamente. Esse aumento não é considerado significativo para a segurança do paciente; portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose. A zidovudina não tem efeito sobre a farmacocinética da lamivudina.

fenitoína: os níveis plasmáticos da fenitoína se revelaram baixos em alguns pacientes sob tratamento com a zidovudina. No caso de um paciente, porém, esse nível foi elevado. Tais observações sugerem que as concentrações da fenitoína devem ser cuidadosamente monitoradas nos indivíduos que recebem **Biovir®** e fenitoína.

probenecida: dados limitados sugerem que a probenecida aumenta a meia-vida e a AUC de concentração plasmática da zidovudina pela diminuição da glicuronidação. A excreção renal do glicuronídeo (e possivelmente da própria zidovudina) se reduz na presença da probenecida.

rifampicina: dados limitados sugerem que a coadministração da zidovudina e da rifampicina diminui a AUC da zidovudina em $48\% \pm 34\%$. Contudo, o significado clínico desse achado é desconhecido.

estavudina: a zidovudina pode inibir a fosforilação intracelular da estavudina quando as duas drogas são usadas concomitantemente. A estavudina, portanto, não deve ser utilizada em combinação com **Biovir®**.

Diversas: outras drogas, que abrangem (mas não se limitam) aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, cetoprofeno, naproxeno, oxazepam, lorazepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, podem alterar o metabolismo da zidovudina porque inibem de forma competitiva a glicuronidação ou inibem diretamente o metabolismo microssômico hepático. Deve-se tomar cuidados especiais em relação à possibilidade de haver interações medicamentosas com **Biovir®** antes de utilizar tais drogas, particularmente em tratamentos crônicos.

O tratamento concomitante, em especial o agudo, com drogas potencialmente nefrotóxicas ou mielossupressoras (como pentamidina sistêmica, dapsona, pirimetamina, trimetoprimasulfametoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferona, vincristina, vimblastina e doxorubicina) também pode aumentar o risco de reações adversas à zidovudina. Caso seja necessário o tratamento concomitante de **Biovir®** com qualquer dessas drogas, deve-se tomar cuidados extras na monitoração da função renal e dos parâmetros hematológicos. Se for preciso, deve-se reduzir a dose de um ou mais medicamentos.

Como alguns dos pacientes tratados com **Biovir®** talvez continuem a apresentar infecções oportunistas, deve-se considerar o uso concomitante de terapia antimicrobiana profilática. Essa profilaxia pode incluir trimetoprima/sulfametoxazol, pentamidina aerolisada, pirimetamina e aciclovir. Alguns dados limitados obtidos de estudos clínicos não indicam aumento significativo do risco de reações adversas à zidovudina devido ao uso desses medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha este medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Biovir® comprimidos revestidos

Os comprimidos de **Biovir®** acondicionados em frasco possuem um prazo de validade de 48 meses e os acondicionados em blister, um prazo de validade de 24 meses.

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.

Aspecto físico/características organolépticas

Comprimidos em formato de cápsula, brancos ou quase brancos, sulcados, revestidos por filme e com a gravação 'GXFC3' em ambas as faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Biovir® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Para garantir a administração da dose completa, deve-se deglutir o comprimido preferencialmente sem amassá-lo. Se tiver dificuldade de engolir os comprimidos, o paciente pode macerá-los e misturá-los com líquidos ou uma pequena porção de comida semissólida (pastosa), ingerindo-os imediatamente (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Posologia

O tratamento com **Biovir®** deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência na terapia da infecção por HIV.

Populações

Adultos e adolescentes com pelo menos 30 kg

A dose recomendada de **Biovir®** é de um comprimido duas vezes ao dia.

Crianças com 21 a 30 kg

A dose recomendada de **Biovir®** é a metade de um comprimido ranhurado pela manhã e um comprimido inteiro no final da tarde.

Crianças com 14 a 21 kg

A dose recomendada de **Biovir®** é a metade de um comprimido ranhurado duas vezes ao dia.

Crianças com menos de 14 kg

Para crianças com peso inferior a 14 kg, a lamivudina e a zidovudina devem ser administradas como formulações separadas de acordo com as indicações do médico.

Se houver indicação clínica de redução da dose de **Biovir®** ou se um dos componentes do produto (lamivudina ou zidovudina) necessitar de redução ou interrupção, recomendam-se preparações isoladas de lamivudina e de zidovudina em cápsulas e/ou solução oral.

Disfunção renal

São necessários ajustes de dose da lamivudina para pacientes com *clearance* de creatinina <30 mL/min (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). Portanto, recomenda-se a administração de preparações isoladas de lamivudina e zidovudina para esses pacientes.

Disfunção hepática

Podem ser necessários ajustes de dose da zidovudina para pacientes com comprometimento hepático (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). Portanto, recomenda-se a administração de preparações isoladas de lamivudina e zidovudina para pacientes com disfunção hepática grave.

Ajustes de dose para pacientes com reações adversas hematológicas

Podem ser necessários ajustes de dose da zidovudina se o nível de hemoglobina cair a menos de 9 g/dL (5,59 mmol/L) ou se a contagem de neutrófilos ficar abaixo de $1,0 \times 10^9/L$ (ver os itens Contraindicações e Advertências e Precauções). Considerando-se que não é possível ajustar as doses de **Biovir®**, deve-se administrar preparações isoladas de zidovudina e lamivudina.

Pacientes idosos

Não há nenhum dado específico disponível. Entretanto, recomendam-se cuidados especiais para essa faixa etária em razão das alterações relacionadas à idade, como diminuição da função renal e mudanças dos parâmetros hematológicos.

Profilaxia pós-exposição

Diretrizes reconhecidas internacionalmente recomendam que, após exposição acidental a sangue infectado por HIV (perfuração por agulha, por exemplo), deve-se administrar imediatamente (em 1 ou 2 horas) uma combinação de zidovudina e lamivudina. Em casos de maior risco de infecção, deve-se acrescentar a esse tratamento um inibidor da protease. Recomenda-se que a profilaxia antirretroviral continue por quatro semanas. Não se realizou nenhum estudo clínico sobre profilaxia pós-exposição não acidental, e são limitados os dados que possam corroborar essa conduta. Apesar da pronta instituição de tratamento com agentes antirretrovirais, pode ocorrer soroconversão.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Houve relatos de eventos adversos durante tratamento de doença causada por HIV com lamivudina e zidovudina (separadamente ou em combinação). Não está claro se muitos desses eventos se relacionam à lamivudina, à zidovudina ou à grande quantidade de fármacos utilizados no controle da infecção por HIV ou ainda se são decorrentes do processo patológico subjacente. Como **Biovir®** contém zidovudina e lamivudina, pode-se esperar as reações adversas listadas abaixo, de diferentes tipos e níveis de gravidade, associadas a cada composto. Não existe evidência de toxicidade adicional após a administração concomitante dos dois fármacos.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Biovir® comprimidos revestidos

As reações adversas estão classificadas de acordo com a frequência, segundo a qual uma reação pode ser: muito comum (>1/10), comum (>1/100 e <1/10), incomum (>1/1.000 e <1/100), rara (>1/10.000 e <1/1.000) e muito rara (<1/10.000).

lamivudina

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- hiperlactatemia, cefaleia
- náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia
- *rash*, alopecia
- artralgia, distúrbios musculares
- fadiga, mal-estar generalizado, febre

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- neutropenia
- anemia
- trombocitopenia
- aumentos transitórios das enzimas hepáticas (AST, ALT)

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)

- acidose láctica (ver Advertências e Precauções).
- pancreatite (embora a relação causal com o tratamento seja incerta) e aumento da amilase sérica
- rabdomiólise

Reações muito raras (<1/10.000)

- aplasia das células vermelhas
- parestesia
- neuropatia periférica (houve relatos, mas a relação causal com o tratamento é incerta)

zidovudina

Reações muito comuns (>1/10): cefaleia, náusea

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- anemia (que pode requerer transfusão), neutropenia e leucopenia, que podem ocorrer mais frequentemente quando se usam altas dosagens (1.200 a 1.500 mg/dia) administradas a pacientes com infecção avançada por HIV (especialmente se há baixa reserva de medula óssea antes do tratamento) e, particularmente, a pacientes com contagem de células CD4 abaixo de 100 células/mm³. Talvez seja necessária a redução da dose ou a interrupção do tratamento (ver Advertências e Precauções). A incidência de neutropenia também aumentou entre os pacientes cujas contagens de neutrófilos (além dos níveis de hemoglobina e de vitamina B12 sérica) se mostraram reduzidas no início do tratamento com a zidovudina
- hiperlactatemia
- vertigem
- vômito, dor abdominal e diarreia
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas e de bilirrubina
- mialgia
- indisposição

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- trombocitopenia e pancitopenia com hipoplasia medular
- dispnéia
- flatulência
- *rash* cutâneo e prurido
- miopatia
- febre, dor generalizada e astenia

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)

- aplasia isolada de células vermelhas
- acidose láctica (ver Advertências e Precauções), anorexia
- o tratamento com zidovudina tem sido associado a perda de gordura subcutânea (ver Advertências e Precauções)
- ansiedade e depressão
- insônia, parestesia, sonolência, perda da acuidade mental, convulsões
- cardiomiopatia
- tosse
- pigmentação da mucosa oral, alteração do paladar e dispepsia; pancreatite
- distúrbios hepáticos (como hepatomegalia grave com esteatose)
- pigmentação da pele e das unhas, urticária e sudorese
- frequência urinária
- ginecomastia
- calafrios, dor torácica e síndrome similar à gripe

Reação muito rara (<1/10.000): anemia aplástica

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde Biovir® comprimidos revestidos

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

A experiência com superdosagem de **Biovir®** é limitada. Não se identificou nenhum sintoma nem sinal específico, após a superdosagem aguda de zidovudina ou lamivudina, além dos já listados como efeitos adversos.

Tratamento

Caso ocorra superdosagem, o paciente deve ser monitorado para verificação de evidência de toxicidade (ver Reações Adversas). Quando necessário, deve-se aplicar tratamento padrão de suporte. Como a lamivudina é dialisável, pode-se utilizar hemodiálise contínua no tratamento de superdosagem, embora essa forma de terapia não tenha sido estudada. A hemodiálise e a diálise peritoneal parecem ter efeito limitado na eliminação da zidovudina, porém aumentam a eliminação do metabólito glicuronídeo.

Para maiores detalhes, os médicos devem consultar as informações individuais sobre prescrição da lamivudina e da zidovudina.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0214

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 11580

Fabricado e Embalado por: Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Ou

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
189 Grunwaldzka Street, 60-322, Poznań, Polônia

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ou

**MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

L2072_biovir_com_rev_GDS23_IPI11

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/02/2024.



Histórico de Alteração de Bula

| Dados da Submissão Eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|---------------|---|-------------------|--|----------------|--|
| Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data da Aprovação | Itens de bula | Versões VP/VPS | Apresentações Relacionadas |
| 16/08/2013 | 0682268131 | 10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 16/08/2013 | 0682268131 | 10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 16/08/2013 | <p><u>VP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – O que devo saber antes de usar este medicamento? – Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável <p><u>VPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Advertências e Precauções – Interações Medicamentosas – Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável | VP e VPS | <p>150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10</p> <p>150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60</p> |
| 11/10/2013 | 0858865131 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/10/2013 | 0858865131 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/10/2013 | <p><u>VP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? – Dizeres Legais <p>– Advertências e Precauções</p> <p>– Cuidados de Armazenamento do Medicamento</p> <p>– Dizeres Legais</p> | VP e VPS | <p>150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10</p> <p>150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60</p> |
| 29/11/2013 | 1010248135 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 29/11/2013 | 1010248135 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 29/11/2013 | <p><u>VP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Apresentação: adequação de texto à RDC 47/09 <p><u>VPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Apresentação: adequação de texto à RDC 47/09 – Interações Medicamentosas | VP e VPS | <p>150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10</p> <p>150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60</p> |
| 22/01/2014 | 0051047145 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/01/2014 | 0051047145 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/01/2014 | <p><u>VP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Dizeres Legais <p><u>VPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Dizeres Legais | VP e VPS | <p>150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10</p> <p>150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60</p> |
| 27/05/2014 | 0416091146 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/05/2014 | 0416091146 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/05/2014 | <p><u>VP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? <p><u>VPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Cuidados de Armazenamento do Medicamento | VP e VPS | <p>150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10</p> <p>150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60</p> <p>150 mg + 300 mg com rev ct fr plas hdpe opc x 60</p> |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|--|------------|--|----------|---|
| 17/06/2016 | 1941383161 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/06/2016 | 1941383161 | -10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/06/2016 | <u>VP</u> – Resultados de Eficácia – Características Farmacológicas – Advertências e Precauções – Interações Medicamentosas – Reações Adversas <u>VPS</u> – O que devo saber antes de usar este medicamento? – Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP e VPS | 150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas hdpe opc x 60 |
| 17/10/2016 | 2396550/16-9 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/10/2016 | 2396550/16-9 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/10/2016 | <u>VP</u> - Dizeres legais <u>VPS</u> - Dizeres legais | VP e VPS | 150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas hdpe opc x 60 |
| 08/11/2016 | 2467201/16-7 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/11/2016 | 2467201/16-7 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/11/2016 | <u>VP</u> - Dizeres legais <u>VPS</u> - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO | VP e VPS | 150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas hdpe opc x 60 |
| 20/12/2016 | 2624011/16-4 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/12/2016 | 2624011/16-4 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/12/2016 | <u>VP</u> - APRESENTAÇÃO - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <u>VPS</u> - APRESENTAÇÃO - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - REAÇÕES ADVERSAS | VP e VPS | 150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas hdpe opc x 60 |
| 01/09/2017 | 1858168/17-4 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/09/2017 | 1858168/17-4 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/09/2017 | <u>VP</u> - Dizeres legais <u>VPS</u> - Dizeres legais | VP e VPS | 150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas hdpe opc x 60 |
| 04/11/2020 | 3864434/20-7 | 10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | <u>VP</u> - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP e VPS | 150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas opc x 60 150 mg + 300 mg com rev ct fr plas hdpe opc x 60 |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------|--|----------|--|
| | | | | | | | - Dizeres legais <u>VPS</u> - Contraindicações; - Advertências e Precauções; - Reações Adversas; - Superdose; - Dizeres legais | | |
| 18/08/2022 | 4573169/22-9 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 18/08/2022 | 4573169/22-9 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 18/08/2022 | <u>VP</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais <u>VPS</u> - Advertências e Precauções; - Dizeres legais. | VP e VPS | 150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10 |
| 23/11/2022 | 4974179/22-5 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 12/11/2022 | 4935397/22-7 | 11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento | 12/11/2022 | <u>VP</u> - Dizeres legais <u>VPS</u> - Dizeres legais | VP e VPS | 150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10 |
| 19/07/2023 | 0745383/23-8 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 02/02/2021 | 0446536/21-9 | 11119 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação de uso | 19/07/2023 | <u>VP</u> - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? <u>VPS</u> - Características farmacológicas; - Advertências e Precauções; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Posologia e Modo de usar | VP e VPS | 150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10 |
| 26/02/2024 | - | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 26/02/2024 | - | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 26/02/2024 | <u>VP</u> - Como devo usar este medicamento? | VP | 150 mg + 300 mg com rev ct 6 bl al plas opc inc x 10 |