

IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA

LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA



(PORTARIANº 344/98 - LISTA C4)

USO ADULTO E CRIANÇAS ACIMA DE 12 ANOS

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido 150 + 300 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

APRESENTAÇÃO

Frasco plástico com 60 comprimidos revestidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Lamivudina.....(DCB 05152).....150 mg

Zidovudina.....(DCB 09256).....300 mg

Excipientes q.s.p.....1 comprimido

(Excipientes: Amido glicolato de sódio, Celulose Microcristalina, Polivinilpirrolidona, Estearato de Magnésio, Dióxido de Silício Coloidal, Opadry White, Etilcelulose, Alcool etílico e Água deionizada).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento:

- IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA é uma associação da lamivudina à zidovudina. Ambos são antiretrovirais, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN). São usados para tratar infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

- IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA reduz a quantidade do vírus HIV, mantendo-o em níveis baixos. Também aumenta a contagem de células CD4.

- IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA demonstrou reduzir bastante o risco de progressão da doença provocada pelo HIV.

A resposta ao tratamento, porém, varia conforme o paciente, o que requer acompanhamento médico.

- IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA é usado na terapia combinada antiretroviral, para o tratamento de infecções por HIV em adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade.

Cuidados de Armazenamento:

- Este produto deve ser guardado à temperatura ambiente (entre 15° e 30° C), ao abrigo da luz e umidade.

Prazo de Validade:

- O prazo de validade, contado a partir da data de fabricação impressa na embalagem, é 24 meses. Não use medicamento com prazo de validade vencido, pode ser perigoso para a saúde.

Gravidez e Lactação:

- IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA não deve ser usado durante a gravidez e a lactação.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

- Informe seu médico se está amamentando.

Cuidados de administração:

- Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento:

- Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações Adversas:

- As reações adversas mais frequentes com o uso de IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA são a neutropenia e/ou anemia. É importante a monitoração rigorosa das contagens de células sanguíneas enquanto em uso da medicação, especialmente aqueles com infecção por HIV em estado avançado.

- Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.”

Contra-indicações e precauções:

- IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA é contra-indicado em casos de hipersensibilidade à lamivudina e/ou zidovudina ou a qualquer outro componente da fórmula.

- Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

- IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA não representa a cura da infecção pelo HIV e os pacientes podem continuar a apresentar os sintomas associados à infecção pelo HIV, incluindo o aparecimento de infecções oportunistas.

- O uso de IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA não reduz o risco de transmissão do vírus HIV através da relação sexual ou sangue e seus derivados.

- Anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos) e neutropenia/leucopenia (baixa contagem de glóbulos brancos), podem ocorrer durante o tratamento com zidovudina.

- Estes efeitos colaterais não são, normalmente, percebidos até 4-6 semanas de tratamento.

- Isto tem ocorrido mais comumente em pacientes com infecção por HIV avançada, e com doses de zidovudina mais altas que aquela contida em IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA. Exames de sangue regulares serão necessários para acompanhar se a contagem de glóbulos brancos ou vermelhos está diminuindo. Caso esteja grave, o médico pode interromper o tratamento com IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA. Esta reação adversa não é frequente em pacientes que contraíram HIV recentemente, e nesses casos os exames de sangue podem ser feitos com menos frequência.

IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA não é recomendado para crianças e adolescentes abaixo de 12 anos. Lamivudina e zidovudina devem ser administradas separadamente em crianças. Pode ser necessário ajuste de dose, a critério médico, em

pacientes com problemas renal e/ou hepático.

- Casos raros de inflamação de pâncreas (pancreatite) foram observados em alguns pacientes recebendo lamivudina e zidovudina. Entretanto, não está certo se esta inflamação é causada pelos medicamentos ou pela infecção por HIV. Os sintomas são: dor abdominal, náusea e vômito. Se você desenvolver estes sintomas, comunique seu médico.

- Os ITRNs podem causar acidose láctica, junto com o aumento do fígado. Este efeito colateral raro, porém sério, tem ocasionalmente sido fatal. Acidose láctica ocorre mais frequentemente em mulheres, e em pacientes com doença no fígado pré-existente. Redistribuição, acúmulo ou perda de gordura corporal pode ocorrer em pacientes recebendo terapia antiretroviral combinada. Comunique seu médico, caso perceba mudanças na sua gordura corporal.

Pacientes com infecção crônica de hepatite B não devem interromper o tratamento sem orientação do seu médico, pois poderá ter uma recorrência de sua hepatite. Essa recorrência poderá ser mais grave se caso o paciente já tenha uma grave hepatopatia.

“NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.”

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

FARMACODINÂMICA

A lamivudina e a zidovudina são análogos de nucleosídeos e potentes inibidores seletivos para os vírus HIV-1 e HIV-2. A lamivudina tem se mostrado altamente sinérgica com a zidovudina, inibindo a replicação do HIV em culturas celulares. Os dois fármacos são metabolizados sequencialmente pelas quinases intracelulares em suas respectivas formas ativas de 5'-trifosfato (TP). Lamivudina-TP e zidovudina-TP são substratos e inibidores competitivos da transcriptase reversa do HIV. Entretanto, sua principal atividade antiviral é através da incorporação da forma monofosfato na cadeia do DNA viral, resultando na finalização da cadeia de ácido nucleico e interrupção do ciclo de replicação viral. Os trifosfatos de lamivudina e zidovudina mostram atividade significativamente menor para as DNA polimerases das células hospedeiras.

Em estudos clínicos, a combinação da zidovudina com a lamivudina tem demonstrado uma 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 contendo zidovudina, resulta em uma redução significativa do risco de progressão da doença e mortalidade.

Separadamente, a terapia com lamivudina e zidovudina tem produzido isolados clínicos de HIV, que demonstram ter sensibilidade reduzida *in vitro* ao análogo de nucleosídeo ao qual foram expostos. Estudos *in vitro*, no entanto, indicam que os vírus isolados resistentes à zidovudina podem se tornar sensíveis a este fármaco quando, simultaneamente, adquirem resistência à lamivudina. 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 anti-retroviral prévia.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

A lamivudina e a zidovudina são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal. A biodisponibilidade da lamivudina e da zidovudina, por via oral, em adultos, é de aproximadamente 80 a 85% e 60 a 70%, respectivamente.

Um estudo de bioequivalência comparou a lamivudina mais zidovudina com a lamivudina (comprimidos de 150 mg) e a zidovudina (comprimidos de 300 mg) administrados em conjunto. Também foi estudado o efeito dos alimentos sobre a velocidade e a extensão da absorção. IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA mostrou-se bioequivalente à lamivudina 150 mg e à zidovudina 300 mg, administrados como comprimidos separados a indivíduos em jejum.

Após administração de IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA, os valores de C_{max} da lamivudina e da zidovudina (95% de intervalo de confiança) são 1,5 (1,3-1,8) mg/ml e 1,8 (1,5-2,2) mg/ml, respectivamente. Os valores médios de T_{max} da lamivudina e da zidovudina são 0,75 (0,50-2,00) horas e 0,50 (0,25-2,00) horas, respectivamente. A extensão da absorção (AUC) das duas drogas, assim como a meia-vida estimada após administração de IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA com alimentos, são similares se comparados com indivíduos em jejum, apesar da velocidade de absorção (C_{max} , T_{max}) estar reduzida. Com base nestes dados, IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

Estudos com lamivudina e zidovudina, via intravenosa, mostraram que os volumes aparentes médios de distribuição foram de 1,3 e 1,6 L/Kg, respectivamente. A lamivudina apresenta uma 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 são esperadas interações medicamentosas por deslocamento do sítio de ligação com o IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA.

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

Metabolismo

O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação de menor importância. A lamivudina é predominantemente eliminada por excreção renal, como droga inalterada. A probabilidade de interações medicamentosas metabólicas com a lamivudina é pequena devido ao pequeno grau de metabolismo hepático (5 a 10%) e reduzida ligação plasmática.

O 5'-glicuronídeo da zidovudina é o principal metabólito no plasma e na urina, responsável por aproximadamente 50 a 80% da dose administrada, sendo eliminado 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 para a lamivudina é de 5 a 7 horas. O *clearance* sistêmico médio da lamivudina é de aproximadamente 0,32 L/h/Kg, com *clearance* predominantemente renal (> 70%) através do sistema de transporte catiônico orgânico.

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

Pacientes com nefropatia

Estudos em pacientes com comprometimento renal demonstraram que a eliminação da lamivudina é afetada pela disfunção renal, devido ao decréscimo do *clearance* renal. A redução da dose é necessária em pacientes que apresentam o *clearance* de creatinina menor do que 50 ml/min. A concentração de zidovudina também parece estar aumentada em pacientes com insuficiência renal avançada.

Pacientes com hepatopatia

Dados limitados em pacientes com cirrose sugerem que pode ocorrer acúmulo de zidovudina devido à diminuição da glicuronidação. Em pacientes com insuficiência hepática grave, pode ser necessário um ajuste na dose de zidovudina.

Idosos

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

Gravidez

As farmacocinéticas da lamivudina e da zidovudina em gestantes são similares às de mulheres não grávidas. Em humanos, em função da transmissão passiva da lamivudina através da placenta, a concentração de lamivudina no soro de neonatos, no nascimento, é similar à encontrada na mãe e no cordão umbilical, no parto. A zidovudina foi medida no plasma e gerou resultados similares aos observados para a lamivudina.

INDICAÇÕES PRINCIPAIS

IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA é indicado para o tratamento da infecção por HIV, em adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade.

CONTRA INDICAÇÕES

IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA comprimidos é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade previamente demonstrada a lamivudina, zidovudina ou a qualquer outro componente do produto.

A zidovudina é contra-indicada para pacientes com baixa taxa de neutrófilos (<750/mm³), ou baixos níveis de hemoglobina (<7,5 g/dl), portanto IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA é contra-indicado para estes pacientes.

É contra-indicado na gravidez e lactação, deficiência de ácido fólico e vitamina B₁₂, renal, pancreatite ou antecedente de pancreatite em grupos pediátricos tratados com monoterapia com lamivudina e neuropatia periférica.

PRECAUÇÕES

Não existe nenhuma precaução ou advertência adicional para a combinação dos dois medicamentos em IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA. É recomendável que preparações isoladas de lamivudina e zidovudina sejam administradas nos casos em que são necessários ajustes de doses. Nesses casos, o médico deve usar como referência a prescrição individual destes medicamentos.

Os pacientes devem ser alertados do perigo da auto-medicação (ver Interações medicamentosas).

Os pacientes devem ser avisados de que o uso de IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA não reduz o risco de transmissão do vírus HIV através da relação sexual ou do sangue e seus derivados. Devem continuar sendo tomadas precauções apropriadas.

IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA, assim como outras terapias anti-retrovirais, não representa a cura da infecção pelo HIV e os pacientes podem continuar a apresentar os sintomas associados à infecção pelo vírus, incluindo o aparecimento de infecções oportunistas. Portanto, os pacientes devem continuar sob observação clínica por 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), em pacientes que usem zidovudina. Estes efeitos ocorreram com maior frequência em doses mais altas de zidovudina (1.200-1.500 mg/dia), em pacientes com doença avançada por HIV, e em pacientes com baixa reserva medular óssea prévia ao tratamento. Portanto, os parâmetros hematológicos devem ser cuidadosamente monitorados (ver Contra indicações) nos pacientes em tratamento com IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA.

Esses efeitos hematológicos não são geralmente observados antes de quatro a seis semanas de tratamento. Para pacientes com doença sintomática avançada por HIV, é geralmente recomendado que os exames laboratoriais sejam realizados pelo menos a cada duas semanas, nos primeiros três meses de tratamento, e no mínimo mensalmente daí em diante. Em pacientes com doença por HIV em fase inicial, os efeitos colaterais hematológicos são infreqüentes. Dependendo da condição geral do paciente, os exames laboratoriais podem ser realizados com menor frequência, por exemplo, a cada um a três meses.

Além disso, podem ser necessários ajustes nas doses de zidovudina, caso ocorra mielossupressão e anemia severa durante o tratamento com IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA, em pacientes com comprometimento preexistente da medula óssea como, por exemplo, hemoglobina <9 g/dl ou contagem de neutrófilos <1.000/mm³. Como não é possível o ajuste das doses de IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA, devem ser usadas preparações isoladas de zidovudina e lamivudina (ver Contra indicações).

Pancreatite: Raramente, têm ocorrido casos de pancreatite em pacientes tratados com lamivudina e zidovudina. Entretanto, não está claro se esses casos foram decorrentes do tratamento com o medicamento ou devido à doença subjacente por HIV. Deve ser considerada pancreatite toda vez que o paciente desenvolver dor abdominal, náusea, vômito ou apresentar marcadores bioquímicos elevados. O tratamento com IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA deve ser interrompido até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Acidose láctica/hepatomegalia severa com esteatose

Acidose láctica e hepatomegalia severa com esteatose, até mesmo casos fatais, têm sido relatados com o uso dos análogos de nucleosídeos, isoladamente ou em combinações, incluindo lamivudina e zidovudina, no tratamento da infecção pelo HIV. A maioria desses casos ocorreu em mulheres. Sinais clínicos indicativos de desenvolvimento de acidose láctica incluem fraqueza generalizada, anorexia e perda repentina de peso, sintomas gastrintestinais e sintomas respiratórios (dispnéia e taquipnéia). Deve-se ter muito cuidado ao administrar IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA a qualquer paciente e, particularmente, aqueles com fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA deve ser suspenso em qualquer paciente que apresentar sintomas clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose

láctica ou hepatotoxicidade (que incluem hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de marcantes elevações de transaminases).

Redistribuição de gordura

A redistribuição/acúmulo de gordura, incluindo obesidade central, alargamento dorso-cervical (pescoço de búfalo), emagrecimento periférico, emagrecimento da face, alargamento das mamas, níveis elevados de lipídeos séricos e glicose tem sido observado separadamente ou em conjunto em alguns pacientes em tratamento com a combinação de antiretrovirais (ver Reações adversas a medicamentos).

Embora os fármacos pertencentes as classes inibidores da protease e ITRN tenham sido associados a um ou mais desses efeitos adversos específicos, relacionados a uma síndrome comumente chamada lipodistrófica, dados indicam que existem diferenças de risco entre cada fármaco individualmente das respectivas classes terapêuticas.

Adicionalmente, a síndrome lipodistrófica possui uma etiologia multi-fatorial; por exemplo, o estado da doença por HIV, idade avançada e duração do tratamento anti-retroviral desempenham funções importantes, possivelmente papéis sinérgicos. As consequências a longo prazo ainda são desconhecidas.

Exames clínicos devem incluir avaliações de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve-se considerar a quantificação de lipídeos séricos e glicose sanguínea. Transtornos lipídicos devem ser tratados de forma clínica apropriada.

Pacientes co-infetados com o vírus da hepatite B

Os estudos clínicos e o uso comercial da lamivudina têm mostrado que alguns pacientes com hepatite crônica pelo vírus B (VHB) podem desenvolver evidência clínica ou laboratorial de hepatite recorrente quando da interrupção do uso da lamivudina, o que pode trazer consequências ainda mais graves em pacientes com doença hepática descompensada. Se IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA for interrompido em pacientes co-infetados com o vírus da hepatite B, deve-se levar em consideração a monitoração periódica dos testes de função hepática e dos marcadores da replicação do VHB.

Gravidez e Lactação

A segurança da lamivudina na gravidez ainda não foi estabelecida. Já o uso da zidovudina em mulheres grávidas, com tratamento subsequente do recém-nascido, tem demonstrado redução na taxa de transmissão do HIV da mãe para o feto. Entretanto, não existe nenhum dado semelhante para a lamivudina. Tanto a lamivudina quanto a zidovudina têm a capacidade de atravessar a barreira placentária. Embora estudos de reprodução animal não sejam preditivos da resposta humana (ver Dados de segurança pré-clínicos), a administração de IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA não é recomendável nos primeiros três meses de gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere o possível risco para o feto.

Baseado nos achados de carcinogenicidade e mutagenicidade da zidovudina (ver Dados de segurança pré-clínicos) em estudos com animais, o risco de carcinogenicidade em humanos não é excluído. A importância desses achados para bebês infectados e não infectados expostos à zidovudina é desconhecida. Contudo, mulheres grávidas fazendo o uso de IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA durante a gravidez devem ser informadas sobre esses estudos.

Para bebês e crianças expostos a ITRNs, durante a gravidez ou no parto, pequenos aumentos temporários dos níveis sanguíneos de lactato têm sido observados. A relevância clínica deste aumento temporário de lactato é desconhecida. Adicionalmente, casos raros de retardo do desenvolvimento, crises convulsivas e outros distúrbios neurológicos foram relatados. Entretanto, uma relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRNs na gravidez ou no parto não pode ser estabelecida. Esses achados não afetam as atuais recomendações de uso da terapia antiretroviral em mulheres grávidas na prevenção da transmissão vertical do vírus HIV.

Alguns especialistas recomendam que as mulheres infectadas pelo vírus HIV não amamentem seus filhos, em nenhuma circunstância, a fim de evitar a transmissão do HIV. Tanto a lamivudina quanto a zidovudina são excretadas no leite humano, em concentrações semelhantes àquelas encontradas no plasma. Como a lamivudina, a zidovudina e o vírus HIV atravessam o leite materno, recomenda-se que as mães em tratamento com IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA não amamentem ao seio.

Fertilidade: Não existem dados que indiquem que a lamivudina e a zidovudina afetam a fertilidade humana em mulheres. Em homens, a zidovudina não demonstrou afetar a contagem de espermatozoides, morfologia ou motilidade. Em estudos com ratos de ambos sexos, nem a lamivudina nem a zidovudina apresentaram evidências de causar distúrbios na fertilidade.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica. O médico deve ser informado, imediatamente, em caso de suspeita de gravidez

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A co-administração de ganciclovir, alfainterferon e outros medicamentos citotóxicos ou supressores da medula óssea, podem aumentar a toxicidade hematológica da zidovudina.

Considerando-se que IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA contém lamivudina e zidovudina, qualquer interação que tenha sido identificada com esses agentes, individualmente, podem ocorrer com IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA.

As interações listadas abaixo não devem ser consideradas exaustivas, mas sim representativas das classes de drogas nas quais devem ser observados cuidados.

Interações relevantes à lamivudina

A probabilidade de interações metabólicas com a lamivudina é baixa, devido ao seu limitado metabolismo e ligação à proteína plasmática, além de ser eliminada principalmente pelo rim de forma inalterada.

A lamivudina é, predominantemente, eliminada por secreção catiônica orgânica ativa. Deve ser considerada a possibilidade de interações com outros medicamentos, administrados em concomitância, particularmente, quando sua principal via de eliminação for a secreção renal ativa via sistema de transporte catiônico orgânico, como a trimetoprima. Outras substâncias ativas (por exemplo, ranitidina, cimetidina) podem ser eliminadas somente parcialmente por este mecanismo, não parecendo interagir com a lamivudina.

Substâncias ativas que sejam predominantemente excretadas pela via aniônica orgânica ativa ou por filtração glomerular são improváveis de produzir interações clínicas significativas com a lamivudina.

Trimetoprima: a administração de *trimetoprima* / *sulfametoxazol* 160 mg/800 mg causa um aumento de 40% na exposição à lamivudina devido ao componente trimetoprima. Entretanto, a menos que o paciente tenha comprometimento renal, não é necessário nenhum ajuste da dose de lamivudina (ver Posologia). A lamivudina não possui efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima ou do sulfametoxazol. Não foi estudado o efeito da co-administração da lamivudina com doses maiores de trimetoprima/sulfametoxazol, usados no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis carinii* e toxoplasmose.

Zalcitabina: a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da *zalcitabina*, quando os dois medicamentos são usados concomitantemente. Portanto, não é recomendável usar IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA em combinação com *zalcitabina*.

Interações relevantes à zidovudina

A zidovudina é, principalmente, eliminada por conjugação hepática a um metabólito glicuronidado inativo. Substâncias ativas que sejam principalmente eliminadas por este metabolismo da zidovudina.

Lamivudina: a co-administração da zidovudina com a lamivudina resulta em um aumento de 13% na exposição à zidovudina e um aumento de 28% nos níveis plasmáticos máximos. No entanto, a exposição global (AUC) não é significativamente alterada. Este aumento não é considerado significativo para a segurança do paciente e, portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose. A zidovudina não possui efeito sobre a farmacocinética da lamivudina.

Fenitoína: os níveis plasmáticos de fenitoína têm sido relatados como baixos em alguns pacientes que receberam zidovudina. Para um paciente, porém, este nível foi elevado. Estas observações sugerem que as concentrações de fenitoína devem ser cuidadosamente monitoradas em pacientes que estejam recebendo IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA e fenitoína.

Probencidina: Dados limitados sugerem que a probencidina aumenta a meia-vida e a área sob a curva de concentração plasmática da zidovudina, através da diminuição na glicuronidação. A excreção renal do glicuronídeo (e, possivelmente, da própria zidovudina) é reduzida na presença de probencidina.

Ribavirina: o análogo de nucleosídeo ribavirina antagoniza a atividade antiviral *in vitro* da zidovudina e, portanto, deve ser evitado o uso concomitante do IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA com esta droga.

Rifampicina: Dados limitados sugerem que a co-administração de zidovudina e rifampicina diminui a AUC da zidovudina em 48% ± 34%. Contudo, o significado clínico deste 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 o IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA.

Diversas: Outras drogas, incluindo, sem limitação, aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, cetoprofeno, naproxeno, oxazepam, lorazepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isopropina, podem alterar o metabolismo da zidovudina, por inibirem de forma competitiva a glicuronidação ou inibirem diretamente o metabolismo microsômico hepático. Devem ser tomados cuidados especiais em relação à possibilidade de interações medicamentosas com o IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA antes de se utilizar tais drogas, particularmente, em tratamentos crônicos. O tratamento concomitante, especialmente, o tratamento agudo, com drogas potencialmente nefrotóxicas ou mielossupressoras (por exemplo, pentamidina sistêmica, dapsona, pirimetamina, trimetoprima/sulfametoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferon, vincristina, vimblastina e doxorubicina) também podem aumentar o risco de reações adversas a zidovudina. Caso seja necessário, o tratamento concomitante de IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA com quaisquer dessas drogas, então devem ser tomados cuidados extras na monitoração da função renal e dos parâmetros hematológicos. Caso necessário, deve ser reduzida a dose de um ou mais medicamentos.

Como alguns dos pacientes tratados com IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA podem continuar a apresentar infecções oportunistas, deve-se considerar o uso concomitante de terapia antimicrobiana profilática. Esta profilaxia pode incluir trimetoprima/sulfametoxazol, pentamidina aerolisada, pirimetamina e aciclovir. Dados limitados obtidos de estudos clínicos não indicam um aumento significativo no risco de reações adversas da zidovudina com estes medicamentos.

REAÇÕES ADVERSAS

Eventos adversos foram relatados, durante terapia para tratar doença por HIV com lamivudina e zidovudina separadas ou em combinação. Com relação a muitos destes eventos, não está claro se eles estão relacionados à lamivudina, à zidovudina, à grande quantidade de fármacos utilizados no controle da doença pelo HIV ou decorrentes do processo patológico subjacente. Como IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA contém zidovudina e lamivudina, o tipo e a severidade das reações adversas listadas abaixo, associadas com cada composto, podem ser esperadas. Não existe evidência de toxicidade adicionada seguida da administração concomitante dos dois fármacos.

As reações adversas estão classificadas segundo o sistema orgânico e a frequência. Muito comum (>1/10), comum (>1/100, <1/10), incomum (>1/1000, <1/100), raro (>1/10000, <1/10000) e muito raro (<1/10000).

Lamivudina

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo

Incomum: neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Muito raro: aplasia das células vermelhas.

Distúrbios da nutrição e metabolismo

Comum: hiperlactatemia

Raro: acidose láctica (ver Advertências)

Redistribuição da gordura corporal (ver Advertências).

A incidência deste evento é dependente de múltiplos fatores incluindo a combinação particular das drogas antiretrovirais.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaléia

Muito raro: parestesia. Neuropatia periférica foi relatada, entretanto uma relação causal com o tratamento é incerta.

Distúrbios gastrointestinais

Comum: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia.

Raro: pancreatite, entretanto uma relação causal com o tratamento é incerta. Aumentos na amilase sérica.

Distúrbios hepato-biliares

Incomum: Aumentos transitórios nas enzimas hepáticas (AST, ALT).

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: erupções, alopecia.

Distúrbios músculo-esqueléticos e articulares

Comum: artralgia, distúrbios musculares.

Raro: rabdomiólise.

Distúrbios gerais

Comum: fadiga, indisposição, febre.

Zidovudina

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo

Comum: anemia (que pode requerer transfusão), neutropenia e leucopenia. Estas podem ocorrer mais frequentemente em altas dosagens (1200 - 1500 mg/ dia), e em pacientes com doença avançada pelo HIV (especialmente quando há baixa reserva de medula óssea antes do tratamento) e particularmente, em pacientes com contagens de células CD₄ abaixo de 100 células/mm³. Pode ser necessária a redução da dose ou a interrupção do tratamento (ver Advertências). A incidência de neutropenia também estava aumentada naqueles pacientes em que a contagem de neutrófilos, os níveis de hemoglobina e os níveis de vitamina B₁₂ sérica estavam diminuídos no início do tratamento com a zidovudina.

Incomum: trombocitopenia e pancitopenia com hipoplasia medular

Raro: aplasia de células vermelhas puras

Muito raro: anemia aplástica

Distúrbios da nutrição e metabolismo

Comum: hiperlactatemia

Raro: acidose láctica (ver Advertências)

Redistribuição/acúmulo de gordura corporal (ver Advertências). A incidência deste evento é dependente de múltiplos fatores incluindo a combinação particular das drogas antiretrovirais.

Distúrbios psiquiátricos

Raro: ansiedade e depressão.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: cefaléia.

Comum: vertigem.

Raro: insônia, parestesia, sonolência, perda da acuidade mental, convulsões.

Distúrbios cardíacos

Raro: cardiomiopatia.

Distúrbios torácicos, respiratórios e mediastínicos

Incomum: dispnéia.

Raro: tosse.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Comum: vômito, dor abdominal e diarreia.

Incomum: flatulência.

Raro: pigmentação da mucosa oral, alteração do paladar, dispepsia e pancreatite.

Distúrbios hepato-biliares

Comum: níveis aumentados de enzimas hepáticas e bilirrubina.

Raro: distúrbios hepáticos, como hepatomegalia severa com esteatose.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Incomum: rash cutâneo e prurido.

Raro: pigmentação da pele e unhas, urticária e sudorese.

Distúrbios músculo-esqueléticos e articulares

Comum: mialgia.

Incomum: miopatia.

Distúrbios renais e urinários

Raro: frequência urinária aumentada.

Distúrbios do sistema reprodutivo e dos seios

Raro: ginecomastia.

Distúrbios gerais

Comum: indisposição.

Incomum: febre, dor generalizada e astenia.

Raro: calafrios, dor torácica e síndrome similar à gripe.

“ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.”

POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência na terapia da infecção pelo HIV. Adose recomendada de IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA é de um comprimido, duas vezes ao dia.

Se estiver clinicamente indicada uma redução na dose de IQUEGO-LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA, ou se um dos componentes do produto (lamivudina ou zidovudina) necessitar de uma redução ou interrupção, são recomendadas preparações isoladas de lamivudina e zidovudina, em cápsulas e/ou solução oral.

Disfunção renal

Ajustes nas doses de lamivudina são necessários em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 50 ml/min (ver Propriedades farmacocinéticas).

Portanto, é recomendável que preparações isoladas de lamivudina e zidovudina sejam administradas nestes pacientes.

Disfunção hepática

Ajustes nas doses de zidovudina podem ser necessários em pacientes com comprometimento hepático (ver Propriedades farmacocinéticas).

Portanto, é recomendável que preparações isoladas de lamivudina e zidovudina sejam administradas em pacientes com disfunção hepática severa.

Ajuste de doses em pacientes com reações adversas hematológicas

Pode ser necessário o ajuste nas doses de zidovudina se o nível de hemoglobina cair a menos de 9 g/dl ou se a contagem de neutrófilos ficar abaixo de 1.000/mm³ (ver Contra indicações e Advertências). Considerando que não é possível ajustar as doses de IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA, devem ser administradas preparações isoladas de zidovudina e lamivudina.

Pacientes idosos

Não está disponível nenhum dado específico. Entretanto, são recomendados cuidados especiais nesta faixa etária devido a alterações relacionadas à idade, como diminuição da função renal e alteração nos parâmetros hematológicos.

Profilaxia pós-exposição:

Diretrizes reconhecidas internacionalmente (Centro de Controle e Prevenção de Doenças-Junho de 1998) recomendam que, após exposição acidental com sangue infectado por HIV (por exemplo, perfuração com agulha), uma combinação de zidovudina e lamivudina deve ser administrada rapidamente (dentro de 1 a 2 horas). Em casos de maior risco de infecção, deve ser incluído nesse tratamento um inibidor da protease.

É recomendável que a profilaxia anti-retroviral continue por quatro semanas. Não foi realizado nenhum estudo clínico sobre profilaxia pós-exposição não-acidental e são limitados os dados que possam corroborar esta conduta. Pode ocorrer soro conversão apesar da pronta instituição de tratamento com agentes anti-retrovirais.

SUPERDOSAGEM

Há limitada experiência com a superdosagem de IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA. Não foi identificado nenhum sintoma ou sinal específico após a superdosagem aguda com zidovudina ou lamivudina, além dos já listados como efeitos adversos. Não ocorreu nenhuma fatalidade e todos os pacientes se recuperaram.

Caso ocorra uma superdosagem, o paciente deve ser monitorado para verificação de evidência de toxicidade (ver Reações adversas) e, quando necessário, deve ser aplicado tratamento de suporte padrão. Como a lamivudina é dialisável, poderia ser utilizada hemodíalise contínua no tratamento de superdosagem, embora isso não tenha sido estudado. A hemodíalise e a diálise peritoneal parecem ter um efeito limitado na eliminação da zidovudina, mas aumentam a eliminação do metabólito glicuronídeo.

Para maiores detalhes, os médicos devem consultar as informações individuais de prescrição para a lamivudina e zidovudina.

“ATENÇÃO: EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO”.

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30° C), AO ABRIGO DA LUZ E UMIDADE.

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

PROIBIDA A VENDANO COMÉRCIO.

“ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO”.

Registro M.S. - 1.0884.0365.0029 - frasco plástico com 60 comprimidos revestidos.
Farmacêutico Responsável: Dra. Maria Aparecida Rodrigues - CRF - GONº 1328
Nº lote - Data fabricação - Prazo de validade: vide frasco

ESTADO DE GOIÁS - SECRETARIA DA SAÚDE
IQUEGO - INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S.A.
Av. Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga - GOIÂNIA - GOIÁS
CX Postal: 15.102 - CEP.: 74.450-010
CNPJ Nº 01.541.283/0001-41 - Indústria Brasileira



IQ.110111958/00