

TITLE - EFAVIRENZ + LAMIVUDINE + ZIDOVUDINE / SUSTIVA-COMBIVIR MEDICATION PATIENT INFORMATION IN PORTUGUESE

Source : USFDA

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO

Lamivudina 150 mg/Zidovudina 300 mg Comprimidos Co-embalados

com Efavirenz 600 mg Comprimidos

Rxsó

AVISOS:

A ZIDOVUDINA ESTÁ ASSOCIADA À TOXICIDADE HEMATOLÓGICA INCLUINDO NEUTROPENIA E ANEMIA GRAVE, PARTICULARMENTE EM PACIENTES COM DOENÇA AVANÇADA DO HIV (VER ADVERTÊNCIAS). O USO PROLONGADO DE ZIDOVUDINA ESTÁ ASSOCIADO À MIOPATIA SINTOMÁTICA.

ACIDOSE LÁTICA E HEPATOMEGALIA GRAVE COM ESTEATOSE, INCLUINDO CASOS FATAIS, FORAM RELATADOS COM O USO DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDIOS SOZINHOS OU EM COMBINAÇÃO, INCLUINDO LAMIVUDINA, ZIDOVUDINA E OUTROS ANTI-RETROVIRAIS (VER ADVERTÊNCIAS).

EXACERBAÇÕES AGUDAS GRAVES DA HEPATITE B FORAM RELATADAS EM PACIENTES CO-INFECTADOS COM VÍRUS DA HEPATITE B (HBV) E HIV E DESCONTINUAM A LAMIVUDINA, QUE É UM COMPONENTE DOS COMPRIMIDOS DE LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA. A FUNÇÃO HEPÁTICA DEVE SER MONITORADA DE PERTO COM ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E LABORATORIAL POR PELO MENOS VÁRIOS MESES EM PACIENTES QUE INTERROMPARAM OS COMPRIMIDOS DE LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA E ESTÃO CO-INFECTADOS COM HIV E HBV. SE APROPRIADO, PODE SER GARANTIDO O INÍCIO DA TERAPIA ANTI-HEPATITE B (VER ADVERTÊNCIAS).

DESCRIÇÃO

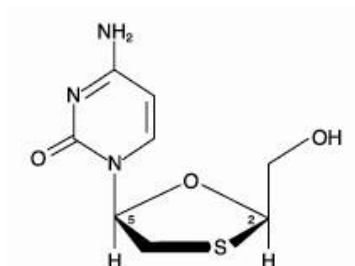
Comprimidos de Lamivudina/Zidovudina:

Lamivudina/zidovudina Comprimidos são comprimidos combinados contendo lamivudina e zidovudina. A lamivudina e a zidovudina são análogos de nucleosídeos sintéticos com atividade contra o HIV.

Os comprimidos de lamivudina/zidovudina são para administração oral. Cada comprimido de lamivudina/zidovudina contém os ingredientes ativos 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina e o

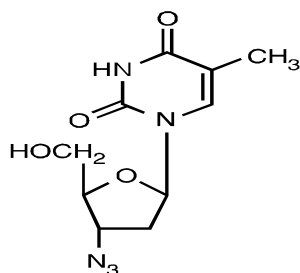
ingredientes inativos celulose microcristalina, glicolato de amido sódico, povidona, dióxido de silício coloidal, talco, estearato de magnésio, cor Opadry branco (Y-1-7000), água purificada e álcool isopropílico. Opadry white contém hidroxipropilmetilcelulose 2910/hipromelose 5cP, dióxido de titânio, polietilenoglicol 400 (Macrogol).

Lamivudina: O nome químico da lamivudina é (-)-1-[(2R,5S)-2-(Hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. Lamivudina é o (-)-enantiômero de um análogo didesoxi da citidina. A lamivudina também tem sido referida como (-)-2',3'-didesoxi, 3'-tiacitidina. Possui fórmula molecular $C_8H_{11}N_3O_3S$ e um peso molecular de 229,26. Tem a seguinte fórmula estrutural:



A lamivudina é um sólido cristalino branco a esbranquiçado com uma solubilidade de aproximadamente 70 mg/mL em água a 20°C.

Zidovudina: O nome químico da zidovudina é 3'-azido-3'-desoxitimidina. Possui fórmula molecular $C_{10}H_{13}N_5O_4$ e um peso molecular de 267,24. Tem a seguinte fórmula estrutural:



A zidovudina é um sólido cristalino branco a bege, inodoro, com solubilidade de 20,1 mg/mL em água a 25°C.

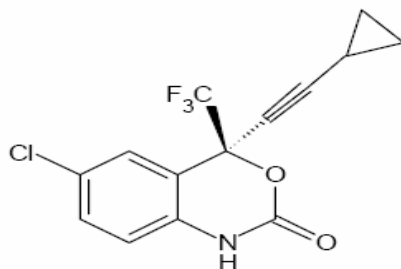
Comprimidos de Efavirenz:

O efavirenz é um inibidor da transcriptase reversa (NNRTI) específico do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1).

O efavirenz está disponível na forma de comprimidos revestidos por película para administração oral contendo 600 mg de efavirenz e os seguintes ingredientes inativos: croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, lactose monohidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina e lauril sulfato de sódio. O revestimento de filme contém Opadry®Marrom. Opadry®Brown contém HPMC 2910/ Hipromelose, dióxido de titânio, macrogol/PEG 400, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

O efavirenz é quimicamente descrito como (S)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-1,4-di-hidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona.

Sua fórmula empírica é $C_{14}H_9ClF_3N\dot{O}_2$ e sua fórmula estrutural é:



O efavirenz é um pó cristalino branco a levemente rosado com massa molecular de 315,68. É praticamente insolúvel em água (<10 µg/mL).

MICROBIOLOGIA:

Mecanismo de ação:

Lamivudina:A lamivudina é um análogo de nucleosídeo sintético. Intracelularmente, a lamivudina é fosforilada em seu metabólito ativo 5-trifosfato, trifosfato de lamivudina (3TC-TP). O principal modo de ação do 3TC-TP é a inibição da transcriptase reversa (RT) do HIV-1 através da terminação da cadeia de DNA após a incorporação do análogo de nucleosídeo no DNA viral. O 3TC-TP é um inibidor fraco das polimerases de DNA celular α , β e γ .

Zidovudina:A zidovudina é um análogo de nucleosídeo sintético. Intracelularmente, a zidovudina é fosforilada em seu metabólito ativo 5'-trifosfato, o trifosfato de zidovudina (ZDV-TP). O principal modo de ação do ZDV-TP é a inibição da RT através da terminação da cadeia de DNA após a incorporação do análogo de nucleotídeo. ZDV-TP é um inibidor fraco da polimerase de DNA celular α e γ e foi relatado para ser incorporado no DNA de células em cultura. **Efavirenz:**O efavirenz (EFV) é um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI) do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). A atividade do EFV é mediada predominantemente por

inibição da transcriptase reversa (RT) do HIV-1. A RT do HIV-2 e as polimerases de DNA celular humano α , β , γ e δ não são inibidas pelo EFV.

Atividade antiviral:

Lamivudina/Zidovudina: Em células MT-4 infectadas pelo HIV-1, a lamivudina em combinação com zidovudina em várias proporções teve atividade antirretroviral sinérgica.

Lamivudina: A atividade antiviral da lamivudina contra o HIV-1 foi avaliada em várias linhagens celulares (incluindo monócitos e linfócitos de sangue periférico humano fresco) usando ensaios de suscetibilidade padrão. CE_{50} valores (concentração efetiva de 50%) estavam na faixa de 0,003 a 15 μ M (1 μ M = 0,23 mcg/mL). HIV de indivíduos virgens de terapia sem mutações associadas à resistência deu EC_{50} valores de 0,426 μ M (intervalo: 0,200 a 2,007 μ M) de Virco (n = 93 amostras de linha de base de COLA40263) e 2,35 μ M (1,44 a 4,08 μ M) de Monogram Biosciences (n = 135 amostras de linha de base de ESS30009). A CE_{50} valores de lamivudina contra diferentes clados de HIV-1 (AG) variaram de 0,001 a 0,120 μ M, e contra isolados de HIV-2 de 0,003 a 0,120 μ M em células mononucleares de sangue periférico. A ribavirina (50 μ M) diminuiu a atividade anti-HIV-1 da lamivudina em 3,5 vezes nas células MT-4.

Zidovudina: A atividade antiviral da zidovudina contra o HIV-1 foi avaliada em várias linhagens celulares (incluindo monócitos e linfócitos de sangue periférico humano fresco). A CE_{50} e CE_{90} os valores para zidovudina foram de 0,01 a 0,49 μ M (1 μ M = 0,27 mcg/mL) e 0,1 a 9 μ M, respectivamente. HIV de indivíduos virgens de terapia sem mutações associadas à resistência deu EC_{50} valores de 0,011 μ M (intervalo: 0,005 a 0,110 μ M) de Virco (n = 93 amostras de linha de base de COLA40263) e 0,02 μ M (0,01 a 0,03 μ M) de Monogram Biosciences (n = 135 amostras de linha de base de ESS30009). A CE_{50} valores de zidovudina contra diferentes clados de HIV-1 (AG) variaram de 0,00018 a 0,02 μ M, e contra isolados de HIV-2 de 0,00049 a 0,004 μ M. Em estudos de combinação de drogas em cultura de células, a zidovudina demonstra atividade sinérgica com os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs) abacavir, didanosina, lamivudina e zalcitabina; os inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs) delavirdina e nevirapina; e os inibidores de protease (IPs) indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir; e atividade aditiva com interferon alfa. A ribavirina demonstrou inibir a fosforilação da zidovudina em cultura de células.

Efavirenz: A concentração de inibidor de EFV em *vitro* replicação de cepas adaptadas de laboratório de tipo selvagem e isolados clínicos em 90-95% (IC_{90-95}) variou de 1,7 a 25 nM em linhas celulares de linfoblastos, células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) e culturas de macrófagos/monócitos. EFV

demonstraram atividade antiviral contra a maioria dos isolados não-clade B (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J, N), mas tiveram atividade antiviral reduzida contra vírus do grupo O. O EFV demonstrou atividade antiviral aditiva sem citotoxicidade contra HIV-1 em cultura de células quando combinado com os NNRTIs delavirdina (DLV) e nevirapina (NVP), NRTIs (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina [LAM], estavudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina [ZDV]), IPs (amprenavir, indinavir [IDV], lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) e o inibidor de fusão enfuvirtida. EFV demonstrou atividade antiviral aditiva à antagonista *em vitro* com atazanavir. O EFV não foi antagonista do adefovir, usado para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite B, ou da ribavirina, usada em combinação com o interferon para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C.

Resistência:

Lamivudina/Zidovudina Administradas Como Formulações Separadas: Em pacientes recebendo monoterapia com lamivudina ou terapia combinada com lamivudina mais zidovudina, os isolados de HIV-1 da maioria dos pacientes tornaram-se fenotipicamente e genotipicamente resistentes à lamivudina em 12 semanas. Em alguns pacientes portadores de vírus resistentes à zidovudina no início do estudo, a sensibilidade fenotípica à zidovudina foi restaurada após 12 semanas de tratamento com lamivudina e zidovudina. A terapia combinada com lamivudina mais zidovudina retardou o surgimento de mutações que conferem resistência à zidovudina.

As cepas de HIV-1 resistentes tanto à lamivudina quanto à zidovudina foram isoladas de pacientes após terapia prolongada com lamivudina/zidovudina. A dupla resistência exigia a presença de múltiplas mutações, sendo a mais essencial a G333E. A incidência de resistência dupla e a duração da terapia combinada necessária antes da ocorrência de resistência dupla são desconhecidas.

Lamivudina: Isolados de HIV-1 resistentes à lamivudina foram selecionados em cultura de células e também foram recuperados de pacientes tratados com lamivudina ou lamivudina mais zidovudina. A análise genotípica dos isolados resistentes selecionados em culturas celulares e recuperados de pacientes tratados com lamivudina mostrou que a resistência era devido a uma substituição específica de aminoácidos na transcriptase reversa do HIV-1 no códon 184, alterando a metionina para isoleucina ou valina (M184V/ EU).

Mutações no motivo YMDD da polimerase do HBV têm sido associadas à redução da suscetibilidade do HBV à lamivudina em cultura de células. Em estudos de pacientes não infectados pelo HIV com hepatite B crônica, isolados de HBV com mutações YMDD foram detectados em alguns pacientes que receberam lamivudina diariamente por 6 meses ou mais, e foram associados a evidências de

resposta ao tratamento diminuída; mutantes do HBV semelhantes foram relatados em pacientes infectados pelo HIV que receberam esquemas antirretrovirais contendo lamivudina na presença de infecção concomitante pelo vírus da hepatite B (ver **PRECAUÇÕES**).

Zidovudina: Isolados de HIV com suscetibilidade reduzida à zidovudina foram selecionados em cultura de células e também foram recuperados de pacientes tratados com zidovudina. Análises genotípicas dos isolados selecionados em culturas celulares e recuperados de pacientes tratados com zidovudina mostraram mutações no gene RT do HIV-1 resultando em 6 substituições de aminoácidos (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y ou F e K219Q) que conferem zidovudina resistência. Em geral, níveis mais altos de resistência foram associados a maior número de mutações.

Efavirenz: Isolados de HIV-1 com suscetibilidade reduzida ao EFV (aumento > 380 vezes na CI_{90} valor) emergiu rapidamente sob *em vitro* seleção. A caracterização genotípica desses vírus identificou mutações resultando em substituições de aminoácidos simples L100I ou V179D, substituições duplas L100I/V108I e substituições triplas L100I/V179D/Y181C em RT.

Isolados clínicos com suscetibilidade reduzida *em vitro* para EFV foram obtidos. Uma ou mais substituições de RT nas posições de aminoácidos 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225 e 227 foram observadas em pacientes que falharam no tratamento com EFV em combinação com IDV ou com ZDV mais LAM. A mutação K103N foi a mais observada. A vigilância de resistência a longo prazo (média de 52 semanas, intervalo de 4 a 106 semanas) analisou 28 isolados de linha de base e falha virológica correspondentes. Sessenta e um por cento (17/28) desses isolados de falha tiveram diminuição da suscetibilidade ao EFV *em vitro* com uma mudança mediana de 88 vezes na suscetibilidade ao EFV (IC_{50} valor) da referência. A mutação NNRTI mais frequente a se desenvolver nesses isolados de pacientes foi K103N (54%). Outras mutações NNRTI que se desenvolveram incluíram L100I (7%), K101E/Q/R (14%), V108I (11%), G190S/T/A (7%), P225H (18%) e M230I/L (11 %).

RESISTÊNCIA CRUZADA: Foi observada resistência cruzada entre os NRTIs. **Lamivudina/Zidovudina:** Não foi relatada resistência cruzada entre lamivudina e zidovudina. Em alguns pacientes tratados com lamivudina isoladamente ou em combinação com zidovudina, surgiram isolados com uma mutação no códon 184, que confere resistência à lamivudina. A resistência cruzada ao abacavir, didanosina, tenofovir e zalcitabina foi observada em alguns pacientes portadores de isolados de HIV-1 resistentes à lamivudina. Em alguns pacientes tratados com zidovudina mais didanosina ou zalcitabina, surgiram isolados resistentes a vários medicamentos, incluindo lamivudina (ver em Zidovudina abaixo).

Lamivudina:Veja Lamivudina Mais Zidovudina (acima).

Zidovudina:Em um estudo com 167 pacientes infectados pelo HIV, isolados (n = 2) com resistência a múltiplas drogas à didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina e zidovudina foram recuperados de pacientes tratados por ≥1 ano com zidovudina mais didanosina ou zidovudina mais zalcitabina. O padrão de mutações associadas à resistência com essas terapias combinadas foi diferente (A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151M) do padrão com monoterapia com zidovudina, sendo a mutação Q151M mais comumente associada à resistência a vários medicamentos. A mutação no códon 151 em combinação com mutações em 62, 75, 77 e 116 resulta em um vírus com suscetibilidade reduzida à didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina e zidovudina. As mutações do análogo da timidina (TAMs) são selecionadas pela zidovudina e conferem resistência cruzada ao abacavir, didanosina, estavudina, tenofovir,

Efavirenz:Foi observada resistência cruzada entre os NNRTIs. Isolados clínicos previamente caracterizados como resistentes ao EFV também foram fenotipicamente resistentes *em vitro* para DLV e NVP em comparação com a linha de base. Isolados virais clínicos resistentes a DLV e/ou NVP com substituições associadas à resistência a NNRTI (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L ou M230L) mostraram suscetibilidade reduzida ao EFV *em vitro*. Mais de 90% dos isolados clínicos resistentes a NRTI testados *em vitro* suscetibilidade retida ao EFV. **FARMACOLOGIA**

CLÍNICA

FARMACOCINÉTICA EM ADULTOS:

Lamivudina/Zidovudina Comprimido:Strides Lamivudina 150 mg/Zidovudina 300 mg Os comprimidos contendo lamivudina 150 mg e zidovudina 300 mg são bioequivalentes ao Combivir® comprimidos contendo lamivudina 150 mg / zidovudina 300 mg (fabricado por GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709. EUA) quando administrado em jejum.

Efavirenz comprimido:O comprimido de efavirenz co-embalado Strides contendo 600 mg de efavirenz é bioequivalente a Sustiva® Comprimido contendo 600 mg de Efavirenz (fabricado pela Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA), em jejum.

Lamivudina:As propriedades farmacocinéticas da lamivudina em pacientes em jejum estão resumidas na Tabela 1. Após administração oral, a lamivudina é rapidamente absorvida e amplamente distribuída. A ligação à proteína plasmática é baixa. Aproximadamente 70% de uma dose intravenosa de lamivudina é recuperada como fármaco inalterado na urina. O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação menor. Em humanos, o único metabólito conhecido é o metabólito trans-sulfóxido

(aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas). As concentrações séricas deste metabólito não foram determinadas.

Zidovudina:As propriedades farmacocinéticas da zidovudina em pacientes em jejum estão resumidas na Tabela 1. Após administração oral, a zidovudina é rapidamente absorvida e amplamente distribuída. A ligação à proteína plasmática é baixa. A zidovudina é eliminada principalmente por metabolismo hepático. O principal metabólito da zidovudina é a 3'-azido-3'-desoxi-5'-O-β-Dglucopirano-nosiltimidina (GZDV). A área de GZDV sob a curva (AUC) é cerca de 3 vezes maior que a AUC da zidovudina. A recuperação urinária de zidovudina e GZDV é responsável por 14% e 74% da dose após administração oral, respectivamente. Um segundo metabólito, 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT), foi identificado no plasma. A AUC da AMT foi um quinto da AUC da zidovudina.

Tabela 1: Parâmetros Farmacocinéticos* para Lamivudina e Zidovudina em Adultos

Parâmetro	Lamivudina		Zidovudina	
Biodisponibilidade oral (%)	86 ± 16	n = 12	64 ± 10	n = 5
Volume aparente de distribuição (L/kg)	1,3 ± 0,4	n = 20	1,6 ± 0,6	n = 8
Ligação às proteínas plasmáticas (%)	<36		<38	
CSF: razão plasmática†	0,12 [0,04 a 0,47]	n= 38‡	0,60 [0,04 a 2,62]	n = 39§
Liberação sistêmica (L/h/kg)	0,33 ± 0,06	n = 20	1,6 ± 0,6	n = 6
Depuração renal (L/h/kg)	0,22 ± 0,06	n = 20	0,34 ± 0,05	n = 9
Meia-vida de eliminação (h)	5 a 7		0,5 a 3	

* Dados apresentados como média ± desvio padrão, exceto onde indicado.

†Media [intervalo].

‡ Crianças.

§ Adultos.

|| Alcance aproximado.

Efavirenz:

Absorção e biodisponibilidade:

As concentrações plasmáticas máximas de efavirenz de 1,6-9,1 µM foram atingidas em 5 horas após doses orais únicas de 100 mg a 1600 mg administradas a voluntários não infectados. Aumentos relacionados à dose em C_{max} e AUC foram observadas para doses até 1600 mg; os aumentos foram menos do que proporcionais, sugerindo absorção diminuída em doses mais elevadas.

Em pacientes infectados pelo HIV em estado de equilíbrio, a média $C_{\text{máximo}}$, significa C_{min} , e a AUC média foi proporcional à dose após doses diárias de 200 mg, 400 mg e 600 mg. O tempo até o pico das concentrações plasmáticas foi de aproximadamente 3-5 horas e as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio foram atingidas em 6-10 dias. Em 35 pacientes recebendo efavirenz 600 mg uma vez ao dia, C em estado de equilíbrio $C_{\text{máximo}}$ foi de $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (média \pm SD), C em estado estacionário C_{min} foi de $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$, e a AUC foi de $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$. **Distribuição:** O efavirenz liga-se fortemente (aproximadamente 99,5-99,75%) às proteínas plasmáticas humanas, predominantemente albumina. Em pacientes infectados pelo HIV-1 (n=9) que receberam efavirenz 200 a 600 mg uma vez ao dia por pelo menos um mês, as concentrações no líquido cefalorraquidiano variaram de 0,26 a 1,19% (média de 0,69%) da concentração plasmática correspondente. Esta proporção é aproximadamente 3 vezes superior à fracção não ligada às proteínas (livre) do efavirenz no plasma.

Metabolismo: Estudos em humanos e *em vitro* estudos utilizando microsomas hepáticos humanos demonstraram que o efavirenz é metabolizado principalmente pelo sistema do citocromo P450 em metabolitos hidroxilados com subsequente glucuronidação destes metabolitos hidroxilados. Esses metabolitos são essencialmente inativos contra o HIV-1. *oem vitro* estudos sugerem que CYP3A4 e CYP2B6 são as principais isoenzimas responsáveis pelo metabolismo do efavirenz.

O efavirenz demonstrou induzir as enzimas P450, resultando na indução do seu próprio metabolismo. Doses múltiplas de 200-400 mg por dia durante 10 dias resultaram em uma extensão de acúmulo menor do que o previsto (22-42% menor) e uma meia-vida terminal mais curta de 40-55 horas (meia-vida de dose única 52-76 horas).

Eliminação: O efavirenz tem meia-vida terminal de 52-76 horas após doses únicas e 40-55 horas após doses múltiplas. Um estudo de balanço de massa/excreção de um mês foi realizado usando 400 mg por dia com um ^{14}C dose marcada com C administrada no Dia 8. Aproximadamente 14-34% da marcação radioativa foi recuperada na urina e 16-61% foi recuperada nas fezes. Quase toda a excreção urinária do fármaco radiomarcado estava na forma de metabolitos.

O efavirenz foi responsável pela maior parte da radioatividade total medida nas fezes.

Efeito dos Alimentos na Absorção de Lamivudina/Zidovudina Co-embalados com Comprimidos de

Efavirenz: O efeito dos alimentos não foi avaliado para os comprimidos de lamivudina/zidovudina co-embalados com comprimidos de efavirenz. Portanto, os comprimidos de lamivudina/zidovudina co-embalados com comprimidos de efavirenz devem ser tomados em jejum.

Efeito dos Alimentos na Absorção do Efavirenz: A administração de uma única 600 mg de efavirenz (Sustiva) com uma refeição com alto teor de gordura/alto teor calórico (aproximadamente 1.000 kcal, 500-600 kcal de gordura) foi associada a um aumento de 28% na AUC média de efavirenz e um aumento de 79% na $C_{\text{média máx}}$ de efavirenz

em relação às exposições obtidas em condições de jejum. (Ver **DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO** e **PRECAUÇÕES: Informações para Pacientes.**)

Farmacocinética na Insuficiência Renal de

Populações Especiais:

Os comprimidos de lamivudina/zidovudina combinados com comprimidos de efavirenz não são recomendados para pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina <50 mL/min) porque os comprimidos de lamivudina/zidovudina requerem ajuste de dose na presença de insuficiência renal. (ver **PRECAUÇÕES** e **DOSAGEM** e **ADMINISTRAÇÃO**).

Insuficiência hepática:

Uma redução na dose diária de zidovudina pode ser necessária em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou cirrose hepática. Lamivudina/zidovudina Comprimidos co-embalados com efavirenz comprimidos não são recomendados para pacientes com insuficiência hepática porque não é possível ajustar a dose

Efavirenz: A farmacocinética do efavirenz não foi adequadamente estudada em pacientes com insuficiência hepática (ver **PRECAUÇÕES**). **Gênero**

Lamivudina e zidovudina: Um estudo farmacocinético em indivíduos saudáveis do sexo masculino (n = 12) e do sexo feminino (n = 12) não mostrou diferenças de gênero na exposição à zidovudina (AUC_∞) ou lamivudina AUC_∞ normalizado para o peso corporal

Efavirenz: A farmacocinética do efavirenz nos doentes parece ser semelhante entre homens e mulheres.

Corrida

Lamivudina: Não existem diferenças raciais significativas na farmacocinética da lamivudina.

Zidovudina: A farmacocinética da zidovudina em relação à raça não foi determinada. **Efavirenz:** A farmacocinética do efavirenz parece ser semelhante entre os grupos raciais estudados.

Pacientes pediátricos

A combinação Lamivudina 150 mg/Zidovudina 300 mg Comprimidos embalada com Efavirenz 600 mg Comprimidos não deve ser utilizada em indivíduos com idade < 12 anos e peso < 40 kg. **Pacientes**

Geriátricos

A combinação Lamivudina 150 mg/Zidovudina 300 mg Comprimidos embalada com Efavirenz 600 mg Comprimidos não foi estudada em pacientes > 65 anos de idade (ver **PRECAUÇÕES**). **Gravidez:** Ver **PRECAUÇÕES**

Lamivudina e efavirenz: Nenhum dado disponível.

Zidovudina: A farmacocinética da zidovudina foi estudada em um estudo de Fase 1 com 8 mulheres durante o último trimestre de gravidez. À medida que a gravidez progredia, não havia evidência de acúmulo de drogas. A farmacocinética da zidovudina foi semelhante à de adultos não grávidas. Consistente com a transmissão passiva da droga através da placenta, as concentrações de zidovudina no plasma neonatal ao nascimento foram essencialmente iguais às do plasma materno no parto. Embora os dados sejam limitados, a terapia de manutenção com metadona em 5 mulheres grávidas não pareceu alterar a farmacocinética da zidovudina. Em uma população adulta não grávida, foi identificado um potencial de interação (ver FARMACOLOGIA CLÍNICA: Interações medicamentosas). **Efavirenz:** Ver **ADVERTÊNCIAS: Potencial de risco reprodutivo Mães que amamentam:** Ver **PRECAUÇÕES: Mães que amamentam**

Lamivudina: Amostras de leite materno obtidas de 20 mães recebendo monoterapia com Lamivudina (300 mg duas vezes ao dia) ou terapia combinada (150 mg de lamivudina duas vezes ao dia e 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia) apresentaram concentrações mensuráveis de lamivudina.

Zidovudina: Após a administração de uma dose única de 200 mg de zidovudina a 13 mulheres infectadas pelo HIV, a concentração média de zidovudina foi semelhante no leite e soro humanos.

Efavirenz: Ver **PRECAUÇÕES: Mães que amamentam**

Interações medicamentosas: (Veja também **PRECAUÇÕES: Interações Medicamentosas**) **Lamivudina/zidovudina:** Não foram observadas alterações clinicamente significativas na farmacocinética da lamivudina ou da zidovudina em 12 pacientes adultos infectados pelo HIV assintomáticos que receberam uma dose única de zidovudina (200 mg) em combinação com doses múltiplas de lamivudina (300 mg a cada 12 horas).

Tabela 2. Efeito dos Medicamentos Coadministrados na AUC da Lamivudina e Zidovudina* Nota: A MODIFICAÇÃO DE DOSE DE ROTINA DE LAMIVUDINA E ZIDOVUDINA NÃO É GARANTIDA COM A COADMINISTRAÇÃO DOS SEGUINTE MEDICAMENTOS.

Medicamentos que podem alterar as concentrações sanguíneas de lamivudina					
Medicamento Coadministrado e Dose	Lamivudina Dose	n	Lamivudina Concentrações		Concentração do Coadministrado Medicamento
			AUC	Variabilidade	
Nelfinavir 750 mg a cada 8 horas x 7 a 10 dias	único 150 mg	11	↑AUC 10%	95% CI: 1% a 20%	↔
Trimetoprim 160 mg/ Sulfametoxazol 800 mg por dia x 5 dias	único 300 mg	14	↑AUC 43%	90% CI : 32% para 55%	↔
Medicamentos que podem alterar as concentrações sanguíneas de zidovudina					
Medicamento Coadministrado e Dose	Zidovudina Dose	n	Zidovudina Concentrações		Concentração do Coadministrado Medicamento
			AUC	Variar	
Atovaquona 750 mg a cada 12 horas com comida	200 mg a cada 8 horas	14	↑AUC 31%	Variar 23% para 78%†	↔

Fluconazol 400mg por dia	200 mg a cada 8 horas	12	↑AUC 74%	95% CI: 54% a 98%	Não reportado
Metadona 30 a 90 mg por dia	200 mg a cada 4 horas	9	↑AUC 43%	Variar 16% a 64%†	↔
Nelfinavir 750 mg a cada 8 horas x 7 a 10 dias	único 200 mg	11	↓AUC 35%	Variar 28% a 41%	↔
probenecida 500 mg a cada 6 horas x 2 dias	2 mg/kg a cada 8 horas x 3 dias	3	↑AUC 106%	Variar 100% para 170%†	Não avaliado
Ritonavir 300 mg a cada 6 horas x 4 dias	200 mg a cada 8 horas x 4 dias	9	↓AUC 25%	95% CI: 15% a 34%	↔
Ácido valpróico 250 mg ou 500 mg a cada 8 horas x 4 dias	100 mg a cada 8 horas x 4 dias	6	↑AUC 80%	Variar 64% para 130%†	Não avaliado

†=Aumentar;↓=Diminuir;↔=nenhuma mudança significativa;

AUC = área sob a curva de concentração versus tempo; IC = intervalo de confiança.

* Esta tabela não inclui tudo. †Intervalo estimado de diferença percentual.

Ribavirina:Dados in vitro indicam que a ribavirina reduz a fosforilação da lamivudina, estavudina e zidovudina. No entanto, nenhuma interação farmacocinética (por exemplo, concentrações plasmáticas ou concentrações de metabólito ativo trifosforilado intracelular) ou farmacodinâmica (por exemplo, perda de supressão virológica de HIV/HCV) foi observada quando ribavirina e lamivudina (n = 18), estavudina (n = 10) ou zidovudina (n = 6) foram coadministrados como parte de um regime multimedicamentoso para pacientes coinfectados com HIV/HCV (ver ADVERTÊNCIAS).

Efavirenz:

Interações Medicamentosas (veja também CONTRA-INDICAÇÕES e PRECAUÇÕES: Interações Medicamentosas)

O efavirenz foi mostrado *na Vivo* causar indução de enzimas hepáticas, aumentando assim a biotransformação de alguns fármacos metabolizados pelo CYP3A4. *Em vitro* estudos mostraram que o efavirenz inibiu as isozimas P450 2C9, 2C19 e 3A4 com K_{eu} valores (8,5-17 μ M) no intervalo das concentrações plasmáticas de efavirenz observadas. Dentro *em vitro* estudos, o efavirenz não inibiu CYP2E1 e inibiu CYP2D6 e CYP1A2 (K_{eu} valores 82-160 μ M) apenas em concentrações bem acima das alcançadas clinicamente. Espera-se que os efeitos na atividade do CYP3A4 sejam semelhantes entre as doses de 200 mg, 400 mg e 600 mg de efavirenz. A coadministração de efavirenz com drogas metabolizadas principalmente pelas isoenzimas 2C9, 2C19 e 3A4 pode resultar em alterações plasmáticas

concentrações do fármaco coadministrado. Espera-se que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A4 aumentem a depuração do efavirenz, resultando em concentrações plasmáticas mais baixas. Os estudos de interação medicamentosa foram realizados com efavirenz e outros medicamentos provavelmente coadministrados ou medicamentos comumente usados como sondas para interação farmacocinética. Os efeitos da coadministração de efavirenz na AUC e $C_{máximo}$ estão resumidos na Tabela 2 (efeito do efavirenz em outros medicamentos) e na Tabela 3 (efeito de outros medicamentos no efavirenz). Para informações sobre recomendações clínicas, consulte **PRECAUÇÕES: Interações Medicamentosas**.

Tabela 3: Efeito do Efavirenz no Plasma C de Droga Coadministrada $C_{máximo}$, AUC e C_{min}

Coadministrado Medicamento	Dose	Efavirenz Dose	Dormente er de Assunto ts	Medicamento Coadministrado (média % de variação)		
				$C_{máximo}$ (IC 90%)	AUC (IC 90%)	C_{min} (IC 90%)
Atazanavir	400 mg qd com uma refeição leve d 1-20	600 mg qd com uma luz refeição d 7-20	27	↓ 59% (49-67%)	↓ 74% (68-78%)	↓ 93% (90-95%)
	400 mg qd d 1-6, então 300 mg qd d 7-20 com ritonavir 100 mg qd e uma refeição leve	600 mg qd 2 h depois atazanavir e ritonavir d 7-20	13	↑ 14% _{uma} (↓ 17-↑ 58%)	↑ 39% _{uma} (2-88%)	↑ 48% _{uma} (24-76%)
Indinavir	1000 mg a cada 8 horas x 10 dias	600mg x 10 dias	20			
	Depois da Manhã dose			↔ ^b	↓ 33% _b (26-39%)	↓ 39% _b (24-51%)
	Depois da tarde dose			↔ ^b	↓ 37% _b (26-46%)	↓ 52% _b (47-57%)
	Depois da noite dose			↓ 29% _b (11-43%)	↓ 46% _b (37-54%)	↓ 57% _b (50-63%)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg q12h x 9 dias	600mg x 9 dias	11,7 ^c	↔ ^d	↓ 19% _d (↓ 36-↑ 3%)	↓ 39% _d (3-62%)
Nelfinavir	750 mg a cada 8 horas x 7 dias	600mg x 7 dias	10	↑ 21% (10-33%)	↑ 20% (8-34%)	↔

Tabela 3: Efeito do Efavirenz no Plasma C de Droga Coadministrada máximo, AUC e C_{min}

Coadministrado Medicamento	Dose	Efavirenz Dose	Dormente er de Assuntos	Medicamento Coadministrado (média % de variação)		
				C _{máximo} (IC 90%)	AUC (IC 90%)	C _{min} (IC 90%)
Metabólito AG-1402				↓ 40% (30-48%)	↓ 37% (25-48%)	↓ 43% (21-59%)
Ritonavir	500 mg a cada 12h x 8 dias Após a dose AM Após a dose de PM	600mg x 10 dias	11	↑ 24% (12-38%) ↔	↑ 18% (6-33%) ↔	↑ 42% (9-86%) ^e ↑ 24% (3-50%) ^e
Saquinavir SGC _f	1200 mg a cada 8 horas x 10 dias	600mg x 10 dias	12	↓ 50% (28-66%)	↓ 62% (45-74%)	↓ 56% (16-77%) ^e
Lamivudina	150 mg a cada 12h x 14 dias	600mg x 14 dias	9	↔	↔	↑ 265% (37-873%)
Tenofovir _g	300 mg qd	600mg x 14 dias	29	↔	↔	↔
Zidovudina	300 mg a cada 12h x 14 dias	600mg x 14 dias	9	↔	↔	↑ 225% (43-640%)
Azitromicina	600mg único dose	400mg x 7 dias	14	↑ 22% (4-42%)	↔	N / D
Claritromicina metabólito 14-OH	500 mg a cada 12h x 7 dias	400mg x 7 dias	11	↓ 26% (15-35%) ↑ 49% (32-69%)	↓ 39% (30-46%) ↑ 34% (18-53%)	↓ 53% (42-63%) ↑ 26% (9-45%)
Fluconazol	200mg x 7 dias	400mg x 7 dias	10	↔	↔	↔
Itraconazol Hidroxiitraconazol _e	200 mg a cada 12h x 28 dias	600mg x 14 dias	18	↓ 37% (20-51%) ↓ 35% (12-52%)	↓ 39% (21-53%) ↓ 37% (14-55%)	↓ 44% (27-58%) ↓ 43% (18-60%)
Rifabutina	300 mg qd x 14 dias	600mg x 14 dias	9	↓ 32% (15-46%)	↓ 38% (28-47%)	↓ 45% (31-56%)
Voriconazol	400 mg VO a cada 12h x 1 dia então 200 mg po q12h x 8 dias 300 mg poq 12h dias 2 -7 400 mg VO a cada 12h dias 2-7	400mg x 9 dias 300 mg x 7 dias 300 mg x 7 dias	N / D	↓ 61% ^h ↓ 36% ^{eu} (21 - 49%) ↑ 23% (↓1-↑53%)	↓ 77% ^h ↓ 55% ^{eu} (45-62%) ↓ 7% (↓23-↑13%)	N / D N / D N / D
Atorvastatina	10 mg qd x 4 dias	600mg x 15 dias	14	↓ 14% (1-26%)	↓ 43% (34-50%)	↓ 69% (49-81%)
Total ativo				↓ 15%	↓ 32%	↓ 48%

Tabela 3: Efeito do Efavirenz no Plasma C de Droga Coadministrada máxima, AUC e C_{min}

Coadministrado Medicamento	Dose	Efavirenz Dose	Dormente er de Assunto ts	Medicamento Coadministrado (média % de variação)		
				C _{máximo} (IC 90%)	AUC (IC 90%)	C _{min} (IC 90%)
(Incluindo metabólitos)				(2-26%)	(21-41%)	(23-64%)
Pravastatina	40 mg qd x 4 dias	600mg x 15 dias	13	↓ 32% (↓ 59-↑ 12%)	↓ 44% (26-57%)	↓ 19% (0-35%)
Sinvastatina	40 mg qd x 4 dias	600mg x 15 dias	14	↓ 72% (63-79%)	↓ 68% (62-73%)	↓ 45% (20-62%)
Total ativo (Incluindo metabólitos)				↓ 68% (55-78%)	↓ 60% (52-68%)	N / D _i
Carbamazepina	200 mg qd x 3 dias, 200mg lance x 3 dias, então 400mg qd x 29 dias	600mg x 14 dias	12	↓ 20% (15-24%)	↓ 27% (20-33%)	↓ 35% (24-44%)
Metábolo epóxido				↔	↔	↓ 13% (↓ 30-↑ 7%)
Cetirizina	10mg único dose	600mg x 10 dias	11	↓ 24% (18-30%)	↔	N / D
Diltiazem	240mg x 21 dias	600mg x 14 dias	13	↓ 60% (50-68%)	↓ 69% (55-79%)	↓ 63% (44-75%)
Desacetil diltiazem				↓ 64% (57-69%)	↓ 75% (59-84%)	↓ 62% (44-75%)
N-monodesmetil diltiazem				↓ 28% (7-44%)	↓ 37% (17-52%)	↓ 37% (17-52%)
Etinilestradiol	50 µg único dose	400mg x 10 dias	13	↔	↑ 37% (25-51%)	N / D
Lorazepam	2mg único dose	600mg x 10 dias	12	↑ 16% (2-32%)	↔	N / D
Metadona	Estábulo manutenção 35-100 mg diário	600mg x 14-21 dias	11	↓ 45% (25-59%)	↓ 52% (33-66%)	N / D
Paroxetina	20 mg qd x 14 dias	600mg x 14 dias	16	↔	↔	↔
Sertralina	50 mg qd x 14 dias	600mg x 14 dias	13	↓ 29% (15-40%)	↓ 39% (27-50%)	↓ 46% (31-58%)

↑ Indica aumento ↓ Indica diminuição ↔ Indica nenhuma mudança ou um aumento ou diminuição média de <10%.

^a Comparado com atazanavir 400 mg qd sozinho. A dose de comparação de

^b indinavir foi de 800 mg a cada 8 horas x 10 dias.

^c Projeto de grupos paralelos; n para efavirenz + lopinavir/ritonavir, n para lopinavir/ritonavir sozinho. Os valores são para

^d lopinavir; a farmacocinética do ritonavir 100 mg a cada 12 horas não é afetada pelo efavirenz concomitante.

^e 95% CI.

^f Cápsula de gelatina mole.

^g Fumarato de tenofovir desoproxila.

^h IC 90% não disponível.

Tabela 3: Efeito do Efavirenz no Plasma C de Droga Coadministrada máxima, AUC e C_{min}

Coadministrado Medicamento	Dose	Efavirenz Dose	Dormente er de Assuntos	Medicamento Coadministrado (média % de variação)		
				C _{máximo} (IC 90%)	AUC (IC 90%)	C _{min} (IC 90%)

^eem relação à administração de voriconazol no estado de equilíbrio (400 mg por 1 dia, depois 200 mg VO a cada 12 horas por 2 dias).

^jNão disponível devido a dados insuficientes. NA

= não disponível.

Tabela 4: Efeito do medicamento coadministrado no plasma C de efavirenz máxima, AUC e C_{min}

Coadministrar d Droga	Dose	Efavirenz Dose	Nume r de Sujeito s	Efavirenz (média % de variação)		
				C _{máximo} (IC 90%)	AUC (IC 90%)	C _{min} (IC 90%)
Indinavir	800 mg a cada 8 horas x 14 dias	200mg x 14 dias	11	↔	↔	↔
Lopinavir/ ritonavir	400/100 mg q12h x 9 dias	600mg x 9 dias	11,12 ^{uma}	↔	↓ 16% (↓ 38-↑ 15%)	↓ 16% (↓ 42-↑ 20%)
Nelfinavir	750 mg a cada 8 horas x 7 dias	600mg x 7 dias	10	↓ 12% (↓ 32-↑ 13%) ^b	↓ 12% (↓ 35-↑ 18%) ^b	↓ 21% (↓ 53-↑ 33%)
Ritonavir	500 mg q12h x 8 dias	600mg x 10 dias	9	↑ 14% (4-26%)	↑ 21% (10-34%)	↑ 25% (7-46%) ^b
Saquinavir SGC _c	1200mg a cada 8h x 10 dias	600mg x 10 dias	13	↓ 13% (5-20%)	↓ 12% (4-19%)	↓ 14% (2-24%) ^b
Tenofovir ^d	300 mg qd	600mg x 14 dias	30	↔	↔	↔
Azitromicina	600 mg Dose única	400mg x 7 dias	14	↔	↔	↔
Claritromicina	500 mg q12h x 7 dias	400mg x 7 dias	12	↑ 11% (3-19%)	↔	↔
Fluconazol	200mg x 7 dias	400mg x 7 dias	10	↔	↑ 16% (6-26%)	↑ 22% (5-41%)
Itraconazol	200 mg q12h x 14 dias	600mg x 28 dias	16	↔	↔	↔
Rifabutina	300 mg qd x 14 dias	600mg x 14 dias	11	↔	↔	↓ 12% (↓ 24-↑ 1%)
Rifampina	600mg x 7 dias	600mg x 7 dias	12	↓ 20% (11-28%)	↓ 26% (15-36%)	↓ 32% (15-46%)

Tabela 4: Efeito do medicamento coadministrado no plasma C de efavirenz^{máximo}, AUC e C_{min}

Coadministrar d Droga	Dose	Efavirenz Dose	Nume r de Sujeito s	Efavirenz (média % de variação)		
				C _{máximo} (IC 90%)	AUC (IC 90%)	C _{min} (IC 90%)
Voriconazol	400 mg po q12h x 1 dia então 200 mg po q12h x 8 dias	400mg x 9 dias	N / D	↑ 38% ^e	↑ 44% ^e	N / D
	300 mg po q12h dias 2-7	300 mg x 7 dias		↓ 14% ^f (7-21%)	↔ ^f	N / D
	400 mg po q12h dias 2-7	300 mg x 7 dias		↔ ^f	↑ 17% ^f (6-29%)	N / D
Atorvastatina	10 mg qd x 4 dias	600mg x 15 dias	14	↔	↔	↔
Pravastatina	40 mg qd x 4 dias	600mg x 15 dias	11	↔	↔	↔
Sinvastatina	40 mg qd x 4 dias	600mg x 15 dias	14	↓ 12% (↓ 28-↑ 8%)	↔	↓ 12% (↓ 25-↑ 3%)
Alumínio hidróxido 400 mg magnésio hidróxido 400mg, mais simeticona 40 mg	30ml Dose única	400 mg solteiro dose	17	↔	↔	N / D
Carbamazepina	200 mg qd x 3 dias, lanche de 200 mg x 3 dias, então 400 mg qd x 15 dias	600mg x 35 dias	14	↓ 21% (15-26%)	↓ 36% (32-40%)	↓ 47% (41-53%)
Cetirizina	10mg único dose	600mg x 10 dias	11	↔	↔	↔
Diltiazem	240mg x 14 dias	600mg x 28 dias	12	↑ 16% (6-26%)	↑ 11% (5-18%)	↑ 13% (1-26%)
Etinilestradiol	50 µg único dose	400mg x 10 dias	13	↔	↔	↔
Famotidina	40mg único dose	400 mg solteiro dose	17	↔	↔	N / D
Paroxetina	20 mg qd x 14 dias	600mg x 14 dias	12	↔	↔	↔
Sertralina	50 mg qd x 14 dias	600mg x 14 dias	13	↑ 11% (6-16%)	↔	↔

↑ Indica aumento <10%. ↓ Indica diminuição <10%. ↔ Indica nenhuma mudança ou um aumento ou diminuição média de uma

Projeto de grupos paralelos; n para efavirenz + lopinavir/ritonavir, n para efavirenz sozinho.

Tabela 4: Efeito do medicamento coadministrado no plasma C de efavirenz^{máximo}, AUC e C_{min}

Coadministrar d Droga	Dose	Efavirenz Dose	Número de Sujeitos	Efavirenz (média % de variação)		
				C _{máximo} (IC 90%)	AUC (IC 90%)	C _{min} (IC 90%)

^b 95% CI.

^c Cápsula de gelatina mole.

^d Fumarato de tenofovir desoproxila.

^e IC 90% não disponível.

^r Em relação à administração de efavirenz no estado de equilíbrio (600 mg uma vez ao dia por 9 dias).

NA = não disponível.

INDICAÇÕES E USO

Lamivudina/zidovudina Tablet co-embalado com Efavirenz Tablet é indicado para pacientes > 12 anos de idade e aqueles com peso ≥40kg para o tratamento da infecção pelo HIV. **CONTRA-INDICAÇÕES**

Lamivudina/zidovudina Os comprimidos co-embalados com efavirenz são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa previamente demonstrada a qualquer um dos componentes do produto.

Efavirenz não deve ser administrado concomitantemente com astemizol, bepridil, cisaprida, midazolam, pimozida, triazolam ou derivados do ergot porque a competição pelo CYP3A4 pelo efavirenz pode resultar na inibição do metabolismo desses medicamentos e criar o potencial para eventos adversos graves e/ou com risco de vida (por exemplo, arritmias cardíacas, sedação prolongada ou depressão respiratória). O efavirenz não deve ser administrado concomitantemente com doses padrão de voriconazol porque o efavirenz diminui significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol

(ver **INTERAÇÕES DE DROGAS, Tabelas 2 e 3; PRECAUÇÕES: Interações Medicamentosas, Tabela 5**).

AVISOS

Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos não deve ser administrado concomitantemente com outras formulações contendo qualquer um desses três medicamentos. As informações de prescrição completas para todos os agentes considerados para uso com a combinação de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos devem ser consultadas antes do início da terapia combinada com Lamivudina/Zidovudina e Efavirenz Comprimidos. **Comprimidos de Lamivudina/Zidovudina:**

Supressão da Medula Óssea: A lamivudina/zidovudina deve ser usada com cautela em pacientes com supressão da medula óssea evidenciada pela contagem de granulócitos <1.000 células/mm³ ou hemoglobina <9,5 g/dL (veja REAÇÕES ADVERSAS). Hemogramas frequentes são fortemente recomendados em pacientes com doença avançada por HIV que são tratados com lamivudina/zidovudina

Excluído:

Excluído: Doses ajustadas de voriconazol e efavirenz podem ser administradas concomitantemente.

Excluído: e DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO: Dosagem Ajustamento

Comprimidos. Para indivíduos infectados pelo HIV e pacientes com doença por HIV assintomática ou precoce, são recomendadas contagens sanguíneas periódicas.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose: Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatados com o uso de análogos de nucleosídeos isoladamente ou em combinação, incluindo lamivudina, zidovudina e outros antirretrovirais. A maioria desses casos ocorreu em mulheres. Obesidade e exposição prolongada a nucleosídeos podem ser fatores de risco. Deve-se ter cuidado especial ao administrar a combinação de lamivudina e zidovudina a qualquer paciente com fatores de risco conhecidos para doença hepática; no entanto, casos também foram relatados em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com comprimidos de lamivudina/zidovudina deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolva achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada (que pode incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas das transaminases).

Miopatia: A miopatia e a miosite com alterações patológicas, semelhantes às produzidas pela doença do HIV, têm sido associadas ao uso prolongado de zidovudina e, portanto, podem ocorrer com a terapia com comprimidos de lamivudina/zidovudina.

Exacerbações de hepatite pós-tratamento: Em estudos clínicos em pacientes não infectados pelo HIV tratados com lamivudina para hepatite B crônica, ocorreram evidências clínicas e laboratoriais de exacerbações da hepatite após a descontinuação da lamivudina. Essas exacerbações foram detectadas principalmente por elevações séricas de ALT, além do ressurgimento do DNA viral da hepatite B (DNA do VHB). Embora a maioria dos eventos pareça ter sido autolimitada, fatalidades foram relatadas em alguns casos. Eventos semelhantes foram relatados na experiência pós-comercialização após mudanças de regimes de tratamento do HIV contendo lamivudina para regimes não contendo lamivudina em pacientes infectados com HIV e HBV. A relação causal com a descontinuação do tratamento com lamivudina é desconhecida. Os pacientes devem ser monitorados de perto com acompanhamento clínico e laboratorial por pelo menos vários meses após a interrupção do tratamento. Não há evidência suficiente para determinar se o reinício da lamivudina altera o curso das exacerbações de hepatite pós-tratamento.

Use com Regimes à Base de Interferon e Ribavirina: *Em vitro* estudos mostraram que a ribavirina pode reduzir a fosforilação de análogos de nucleosídeos de pirimidina, como lamivudina e zidovudina. Embora nenhuma evidência de interação farmacocinética ou farmacodinâmica (por exemplo, perda da supressão virológica do HIV/HCV) tenha sido observada quando a ribavirina foi coadministrada com comprimidos de zidovudina em pacientes coinfectados com HIV/HCV (ver PRECAUÇÕES:

Interações), ocorreu descompensação hepática (algum fatal) em pacientes co-infectados HIV/HCV recebendo terapia antirretroviral combinada para HIV e interferon alfa com ou sem ribavirina. Pacientes recebendo interferon alfa com ou sem ribavirina e Lamivudina//Zidovudina devem ser cuidadosamente monitorados para toxicidades associadas ao tratamento, especialmente descompensação hepática, neutropenia e anemia. A descontinuação de comprimidos de lamivudina/zidovudina deve ser considerada clinicamente apropriada. A redução da dose ou descontinuação de interferon alfa, ribavirina ou ambos também devem ser considerados se forem observadas toxicidades clínicas agravadas, incluindo descompensação hepática (por exemplo, Childs Pugh > 6) (consulte as informações completas de prescrição de interferon e ribavirina).

Efavirenz:

ALERTA: Informe-se sobre medicamentos que NÃO devem ser tomados com efavirenz. Esta declaração também está incluída nos rótulos das garrafas do produto. (Ver **CONTRA-INDICAÇÕES** e **PRECAUÇÕES: Interações Medicamentosas.**)

O efavirenz não deve ser usado como agente único para tratar a infecção pelo HIV-1 ou adicionado como agente único a um regime que falhou. Tal como acontece com todos os outros inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos, o vírus resistente surge rapidamente quando o efavirenz é administrado em monoterapia. A escolha de novos agentes antirretrovirais a serem usados em combinação com efavirenz deve levar em consideração o potencial de resistência cruzada viral.

Sintomas psiquiátricos: Foram relatadas experiências adversas psiquiátricas graves em pacientes tratados com efavirenz. Em estudos controlados de 1.008 pacientes tratados com regimes contendo efavirenz por uma média de 2,1 anos e 635 pacientes tratados com regimes de controle por uma média de 1,5 anos, a frequência de eventos psiquiátricos graves específicos entre os pacientes que receberam efavirenz ou regimes de controle, respectivamente, foi : depressão grave (2,4%, 0,9%), ideação suicida (0,7%, 0,3%), tentativas de suicídio não fatais (0,5%, 0), comportamento agressivo (0,4%, 0,5%), reações paranóides (0,4%, 0,3%) e reações maníacas (0,2%, 0,3%). Quando sintomas psiquiátricos semelhantes aos observados acima foram combinados e avaliados como um grupo em uma análise multifatorial de dados do Estudo 006, o tratamento com efavirenz foi associado a um aumento na ocorrência desses sintomas psiquiátricos selecionados. Outros fatores associados a um aumento na ocorrência desses sintomas psiquiátricos foram história de uso de drogas injetáveis, história psiquiátrica e uso de medicação psiquiátrica no início do estudo; associações semelhantes foram observadas em ambos os grupos de tratamento com efavirenz e controle. No Estudo 006, o aparecimento de novos sintomas psiquiátricos graves ocorreu durante todo o estudo para pacientes tratados com efavirenz e tratados com controle. Um por cento de No Estudo 006, o aparecimento de novos sintomas psiquiátricos graves ocorreu durante todo o estudo para pacientes tratados com efavirenz e tratados com controle. Um por cento de No Estudo 006, o aparecimento de novos sintomas psiquiátricos graves ocorreu durante todo o estudo para pacientes tratados com efavirenz e tratados com controle. Um por cento de

pacientes tratados com efavirenz descontinuaram ou interromperam o tratamento devido a um ou mais desses sintomas psiquiátricos selecionados. Também houve relatos pós-comercialização ocasionais de morte por suicídio, delírios e comportamento tipo psicose, embora uma relação causal com o uso de efavirenz não possa ser determinada a partir desses relatos. Pacientes com experiências adversas psiquiátricas graves devem procurar avaliação médica imediata para avaliar a possibilidade de que os sintomas possam estar relacionados ao uso de efavirenz e, em caso afirmativo, para determinar se os riscos da terapia continuada superam os benefícios (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Sintomas do sistema nervoso: Cinquenta e três por cento dos pacientes que receberam efavirenz em estudos controlados relataram sintomas do sistema nervoso central em comparação com 25% dos pacientes que receberam regimes de controle. Esses sintomas incluíam, mas não se limitavam a, tontura (28,1%), insônia (16,3%), concentração prejudicada (8,3%), sonolência (7,0%), sonhos anormais (6,2%) e alucinações (1,2%). Esses sintomas foram graves em 2,0% dos pacientes e 2,1% dos pacientes interromperam a terapia como resultado. Esses sintomas geralmente começam durante o primeiro ou segundo dia de terapia e geralmente desaparecem após as primeiras 2-4 semanas de terapia. Após 4 semanas de terapia, a prevalência de sintomas do sistema nervoso de gravidade pelo menos moderada variou de 5% a 9% em pacientes tratados com esquemas contendo efavirenz e de 3% a 5% em pacientes tratados com esquema controle. **AVISOS: Sintomas psiquiátricos).** A administração ao deitar pode melhorar a tolerabilidade destes sintomas do sistema nervoso (ver **REAÇÕES ADVERSAS E DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO**).

A análise dos dados de longo prazo do Estudo 006 (seguimento médio de 180 semanas, 102 semanas e 76 semanas para pacientes tratados com efavirenz + zidovudina + lamivudina, efavirenz + indinavir e indinavir + zidovudina + lamivudina, respectivamente) mostrou que, além Após 24 semanas de terapia, as incidências de novos sintomas do sistema nervoso entre os pacientes tratados com efavirenz foram geralmente semelhantes às do braço de controle contendo indinavir.

Pacientes recebendo efavirenz devem ser alertados para o potencial de efeitos aditivos no sistema nervoso central quando o efavirenz é usado concomitantemente com álcool ou drogas psicoativas.

Pacientes que apresentam sintomas do sistema nervoso central, como tontura, concentração prejudicada e/ou sonolência, devem evitar tarefas potencialmente perigosas, como dirigir ou operar máquinas.

Interações medicamentosas: Uso concomitante de efavirenz e erva de São João (*Hypericum perforatum*) ou produtos que contenham erva de São João não são recomendados. Espera-se que a coadministração de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs), incluindo efavirenz, com erva de São João diminua substancialmente as concentrações de NNRTIs e possa resultar em níveis subótimos de efavirenz e levar à perda da resposta virológica e possível resistência ao efavirenz ou ao classe de NNRTIs.

Potencial de risco reprodutivo: Gravidez Categoria D. O efavirenz pode causar danos ao feto quando administrado durante o primeiro trimestre a uma mulher grávida. A gravidez deve ser evitada em mulheres recebendo efavirenz. A contracepção de barreira deve sempre ser usada em combinação com outros métodos de contracepção (por exemplo, contraceptivos orais ou outros contraceptivos hormonais). As mulheres com potencial para engravidar devem ser submetidas a testes de gravidez antes de iniciarem o efavirenz. Se este medicamento for usado durante o primeiro trimestre de gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando este medicamento, a paciente deve ser informada sobre os possíveis danos ao feto.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O efavirenz deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto, como em mulheres grávidas sem outras opções terapêuticas. Em julho de 2005, o Registro de Gravidez Antirretroviral recebeu relatórios prospectivos de 282 gestações expostas a regimes contendo efavirenz, quase todas no primeiro trimestre (277 gestações). Defeitos congênitos ocorreram em 5 de 288 nascidos vivos (exposição no primeiro trimestre) e 1 de 14 nascidos vivos (exposição no segundo/terceiro trimestre). Nenhum desses defeitos relatados prospectivamente eram defeitos do tubo neural. No entanto, houve quatro relatos retrospectivos de achados consistentes com defeitos do tubo neural, incluindo meningocele. Todas as mães foram expostas a regimes contendo efavirenz no primeiro trimestre. Embora uma relação causal desses eventos com o uso de efavirenz não tenha sido estabelecida, defeitos semelhantes foram observados em estudos pré-clínicos de efavirenz.

Foram observadas malformações em 3 de 20 fetos/bebês de macacos *cynomolgus* tratados com efavirenz (versus 0 de 20 controles concomitantes) num estudo de toxicidade de desenvolvimento. As macacas grávidas foram administradas durante toda a gravidez (dias pós-coito 20-150) com efavirenz 60 mg/kg diariamente, uma dose que resultou em concentrações plasmáticas do fármaco semelhantes às dos humanos que receberam 600 mg/dia de efavirenz. Anencefalia e anoftalmia unilateral foram observadas em um feto, microoftalmia foi observada em outro feto e fenda palatina foi observada em um terceiro feto. Efavirenz atravessa a placenta em macacos *cynomolgus* e produz concentrações sanguíneas fetais

semelhantes às concentrações sanguíneas maternas. Demonstrou-se que o efavirenz atravessa a placenta em ratos e coelhos e produz concentrações de efavirenz no sangue fetais semelhantes às concentrações maternas. Foi observado um aumento nas reabsorções fetais em ratos com doses de efavirenz que produziram picos de concentração plasmática e valores de AUC em ratas equivalentes ou inferiores aos alcançados em humanos que receberam 600 mg de efavirenz uma vez ao dia. O efavirenz não produziu toxicidade reprodutiva quando administrado a coelhas prenhas em doses que produziram picos de concentração plasmática semelhantes e valores de AUC aproximadamente metade daqueles alcançados em humanos que receberam 600 mg de efavirenz uma vez ao dia.

PRECAUÇÕES

Em geral

A duração do benefício clínico da terapia antirretroviral pode ser limitada. Pacientes recebendo terapia antirretroviral podem continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção pelo HIV e, portanto, devem permanecer sob observação clínica por médicos experientes no tratamento de pacientes com doenças associadas ao HIV.

Lamivudina/Zidovudina Comprimido:

Pacientes com coinfeção por HIV e vírus da hepatite B: A segurança e eficácia da lamivudina não foram estabelecidas para o tratamento da hepatite B crônica em pacientes duplamente infectados com HIV e HBV. Em pacientes não infectados pelo HIV tratados com lamivudina para hepatite B crônica, o surgimento de HBV resistente à lamivudina foi detectado e foi associado à diminuição da resposta ao tratamento. O surgimento de variantes do vírus da hepatite B associado à resistência à lamivudina também foi relatado em pacientes infectados pelo HIV que receberam esquemas antirretrovirais contendo lamivudina na presença de infecção concomitante pelo vírus da hepatite B. Exacerbações de hepatite pós-tratamento também foram relatadas (ver **AVISOS**).

Comprimidos de Lamivudina/Zidovudina Co-embalados com Efavirenz:

Redistribuição de gordura: Redistribuição/acúmulo de gordura corporal, incluindo obesidade central, aumento da gordura dorsocervical (corcova de búfalo), atrofia periférica, atrofia facial, aumento da mama e “aparência cushingoide” foram observados em pacientes recebendo terapia antirretroviral. O mecanismo e as consequências a longo prazo desses eventos são atualmente desconhecidos. Uma relação causal não foi estabelecida.

Síndrome de Reconstituição Imune: A síndrome de reconstituição imune foi relatada em pacientes tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo lamivudina, zidovudina e efavirenz. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, os pacientes cujo sistema imunológico responde podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (como *Mycobacterium avium* infecção, citomegalovírus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) ou tuberculose), o que pode exigir avaliação e tratamento adicionais.

Os comprimidos de Lamivudina/Zidovudina Co-embalados com os comprimidos de Efavirenz não são recomendados para pacientes com insuficiência renal ou para pacientes com insuficiência hepática (ver ADVERTÊNCIAS; FARMACOLOGIA CLÍNICA, *Farmacocinética em Populações Especiais*: Insuficiência renal; DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO, Ajuste de dosagem).

Efavirenz comprimido:

Em geral

Erupção cutânea: Em ensaios clínicos controlados, 26% (266/1008) dos doentes tratados com 600 mg de efavirenz apresentaram erupção cutânea de início recente em comparação com 17% (111/635) dos doentes tratados nos grupos de controlo. Erupção cutânea associada a bolhas, descamação úmida ou ulceração ocorreu em 0,9% (9/1008) dos pacientes tratados com efavirenz. A incidência de erupção cutânea de grau 4 (por exemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson) em pacientes tratados com efavirenz em todos os estudos e acesso expandido foi de 0,1%. O tempo médio para o aparecimento do exantema em adultos foi de 11 dias e a duração média de 16 dias. A taxa de descontinuação por erupção cutânea em ensaios clínicos foi de 1,7% (17/1008). O efavirenz deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam erupção cutânea grave associada a bolhas, descamação, envolvimento da mucosa ou febre.

Erupção cutânea foi relatada em 26 de 57 pacientes pediátricos (46%) tratados com cápsulas de efavirenz. Um paciente pediátrico apresentou erupção cutânea de grau 3 (erupção cutânea confluenta com febre) e dois pacientes apresentaram erupção cutânea de grau 4 (eritema multiforme). O tempo médio para o aparecimento do exantema em pacientes pediátricos foi de 8 dias. Deve ser considerada a profilaxia com anti-histamínicos apropriados antes de iniciar a terapêutica com efavirenz em doentes pediátricos (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Enzimas do fígado: Em pacientes com histórico conhecido ou suspeito de infecção por hepatite B ou C e em pacientes tratados com outros medicamentos associados à toxicidade hepática, recomenda-se o monitoramento das enzimas hepáticas. Em pacientes com elevações persistentes das transaminases séricas para mais de cinco

vezes o limite superior do intervalo normal, o benefício da terapia continuada com efavirenz deve ser ponderado em relação aos riscos desconhecidos de toxicidade hepática significativa (ver **REAÇÕES ADVERSAS**: Anormalidades Laboratoriais).

Devido ao extenso metabolismo do efavirenz mediado pelo citocromo P450 e à experiência clínica limitada em pacientes com insuficiência hepática, deve-se ter cautela ao administrar efavirenz a esses pacientes.

Convulsões: Convulsões foram observadas com pouca frequência em pacientes recebendo efavirenz, geralmente na presença de histórico médico conhecido de convulsões. Pacientes que estão recebendo concomitantemente medicamentos anticonvulsivantes metabolizados principalmente pelo fígado, como fenitoína e fenobarbital, podem necessitar de monitoramento periódico dos níveis plasmáticos (ver **PRECAUÇÕES: Interações Medicamentosas**). Deve-se ter cuidado em qualquer paciente com histórico de convulsões.

Toxicologia animal: Convulsões não sustentadas foram observadas em 6 de 20 macacos que receberam efavirenz em doses que produziram valores de AUC no plasma 4 a 13 vezes maiores do que aqueles em humanos que receberam a dose recomendada.

Colesterol: O monitoramento do colesterol e dos triglicérides deve ser considerado em pacientes tratados com efavirenz (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

Informações para Pacientes

Lamivudina/zidovudina comprimidos e co-embalados com efavirenz comprimidos não são uma cura para a infecção por HIV e os pacientes podem continuar a apresentar doenças associadas à infecção por HIV, incluindo infecções oportunistas e, portanto, devem permanecer sob observação clínica cuidadosa por médicos experientes no tratamento de pacientes com Doenças associadas ao HIV.

Os pacientes devem ser alertados sobre a importância de tomar lamivudina/zidovudina comprimidos em conjunto com efavirenz comprimido em um esquema posológico regular e para evitar o esquecimento de doses. Os pacientes devem ser informados de que o uso da combinação de lamivudina, zidovudina e efavirenz não demonstrou reduzir o risco de transmissão do HIV a outras pessoas por contato sexual ou contaminação sanguínea.

Os pacientes devem ser informados de que pode ocorrer redistribuição ou acúmulo de gordura corporal em pacientes recebendo terapia antirretroviral e que a causa e os efeitos a longo prazo dessas condições na saúde ainda não são conhecidos.

Lamivudina: Os pacientes co-infectados com HIV e HBV devem ser informados de que ocorreu deterioração da doença hepática em alguns casos quando o tratamento com lamivudina foi descontinuado. Os pacientes devem ser aconselhados a discutir quaisquer mudanças no regime com seu médico.

Zidovudina: Os pacientes devem ser informados de que as principais toxicidades associadas à zidovudina são neutropenia e/ou anemia. Eles devem ser informados sobre a extrema importância de ter seus hemogramas acompanhados de perto durante a terapia, especialmente para pacientes com doença avançada por HIV. **Efavirenz:** Uma declaração para pacientes e profissionais de saúde está incluída nos rótulos dos frascos do produto: **ALERTA: Informe-se sobre medicamentos que NÃO devem ser tomados com efavirenz.** Um folheto informativo do paciente (PPI) para efavirenz está disponível para informações do paciente.

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar efavirenz todos os dias conforme prescrito. O efavirenz deve sempre ser usado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. Os doentes devem ser aconselhados a tomar efavirenz com o estômago vazio, de preferência ao deitar. Tomar efavirenz com alimentos aumenta as concentrações de efavirenz e pode aumentar a frequência de eventos adversos. A administração ao deitar pode melhorar a tolerabilidade dos sintomas do sistema nervoso (ver **REAÇÕES ADVERSAS E DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO**). Os doentes devem permanecer sob os cuidados de um médico enquanto estiverem a tomar efavirenz.

Os pacientes devem ser informados de que sintomas do sistema nervoso central, incluindo tontura, insônia, dificuldade de concentração, sonolência e sonhos anormais, são comumente relatados durante as primeiras semanas de terapia com efavirenz. A dosagem na hora de dormir pode melhorar a tolerabilidade desses sintomas, e esses sintomas provavelmente melhorarão com a continuação da terapia. Os pacientes devem ser alertados para o potencial de efeitos aditivos no sistema nervoso central quando o efavirenz é usado concomitantemente com álcool ou drogas psicoativas. Os pacientes devem ser instruídos a evitar tarefas potencialmente perigosas, como dirigir ou operar máquinas, se apresentarem esses sintomas (ver **AVISOS: Sintomas do sistema nervoso**). Em ensaios clínicos, os pacientes que desenvolveram sintomas do sistema nervoso central não tiveram maior probabilidade de desenvolver sintomas psiquiátricos subsequentemente (ver **AVISOS: Sintomas psiquiátricos**).

Os pacientes também devem ser informados de que sintomas psiquiátricos graves, incluindo depressão grave, tentativas de suicídio, comportamento agressivo, delírios, paranóia e sintomas semelhantes a psicose, também foram relatados com pouca frequência em pacientes recebendo efavirenz. Os pacientes devem ser informados de que, se apresentarem experiências adversas psiquiátricas graves, devem procurar avaliação médica imediata para avaliar a possibilidade de os sintomas estarem relacionados ao uso de efavirenz e, em caso afirmativo, determinar se a descontinuação do efavirenz pode ser necessária. Os pacientes também devem informar seu médico sobre qualquer histórico de doença mental ou abuso de substâncias (ver **AVISOS: Sintomas psiquiátricos**).

Os pacientes devem ser informados de que outro efeito colateral comum é a erupção cutânea. Essas erupções geralmente desaparecem sem qualquer alteração no tratamento. Em um pequeno número de pacientes, a erupção cutânea pode ser grave. Os pacientes devem ser avisados de que devem entrar em contato com seu médico imediatamente se desenvolverem uma erupção cutânea.

As mulheres que recebem efavirenz devem ser instruídas a evitar a gravidez (ver **AVISOS: Potencial de risco reprodutivo**). Uma forma confiável de contracepção de barreira deve sempre ser usada em combinação com outros métodos de contracepção, incluindo contracepção oral ou outra contracepção hormonal, porque os efeitos do efavirenz nos contraceptivos hormonais não estão totalmente caracterizados. As mulheres devem ser aconselhadas a notificar seu médico se engravidarem enquanto estiverem tomando efavirenz. Se este medicamento for usado durante o primeiro trimestre de gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando este medicamento, ela deve ser informada sobre os possíveis danos ao feto.

O efavirenz pode interagir com alguns medicamentos; portanto, os pacientes devem ser aconselhados a relatar ao seu médico o uso de qualquer outra prescrição, medicação sem receita ou produtos fitoterápicos, particularmente a erva de São João.

Interações medicamentosas

Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos não deve ser prescrito para pacientes que necessitam de ajustes de dose:

Lamivudina:

A lamivudina é predominantemente eliminada na urina por secreção catiônica orgânica ativa. A possibilidade de interações com outros medicamentos administrados concomitantemente deve ser considerada, principalmente quando sua principal via de eliminação é a secreção renal ativa via sistema de transporte catiônico orgânico (p. ex., trimetoprima).

Trimetoprim (TMP) 160 mg/sulfametoxazol (SMX) 800 mg uma vez ao dia demonstrou aumentar a exposição à lamivudina (AUC). O efeito de doses mais elevadas de TMP/SMX na farmacocinética da lamivudina não foi investigado (ver FARMACOLOGIA CLÍNICA Tabela 2). Não há dados disponíveis sobre o potencial de interações com outros medicamentos que possuem mecanismos de depuração renal semelhantes ao da lamivudina.

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

Zidovudina:

Consulte FARMACOLOGIA CLÍNICA para obter informações sobre as concentrações de zidovudina quando coadministrada com outro medicamento.

Agentes antirretrovirais: O uso concomitante de estavudina com lamivudina/zidovudina comprimidos deve ser evitado, pois foi demonstrada uma relação antagônica entre zidovudina e estavudina. *em vitro*. Alguns análogos de nucleosídeos que afetam a replicação do DNA, como a ribavirina, antagonizam *oem vitro* atividade antiviral da zidovudina contra o HIV; o uso concomitante de tais drogas deve ser evitado.

Doxorrubicina: O uso concomitante de comprimidos de lamivudina/zidovudina com doxorrubicina deve ser evitado, pois foi demonstrada uma relação antagônica entre zidovudina e doxorrubicina. *em vitro*.

Fenitoína: Os níveis plasmáticos de fenitoína foram relatados como baixos em alguns pacientes recebendo zidovudina, enquanto em um caso foi documentado um nível alto. No entanto, em um estudo de interação farmacocinética em que 12 voluntários HIV-positivos receberam uma dose única de 300 mg de fenitoína isoladamente e durante condições de zidovudina em estado de equilíbrio (200 mg a cada 4 horas), não foi observada nenhuma alteração na cinética da fenitoína. Embora não tenha sido concebido para avaliar de forma ideal o efeito da fenitoína na cinética da zidovudina, foi observada uma diminuição de 30% na depuração oral da zidovudina com a fenitoína.

Use com regimes à base de interferon e ribavirina: Nenhuma evidência de interação farmacocinética ou farmacodinâmica (por exemplo, perda da supressão virológica do HIV/HCV) foi observada quando a ribavirina foi coadministrada com lamivudina ou zidovudina. No entanto, os pacientes co-infectados HIV/HCV que receberam zidovudina, em combinação com interferon peguilado e ribavirina desenvolveram neutropenia grave (CAN <500) e anemia grave (hemoglobina <8 g/dL) com mais frequência do que pacientes semelhantes que não receberam zidovudina (neutropenia 15% vs. 9%, anemia 5% vs. 1%).

Toxicidades sobrepostas: A coadministração de ganciclovir, interferon- α e outros agentes supressores ou citotóxicos da medula óssea pode aumentar a toxicidade hematológica da zidovudina.

Efavirenz:

O efavirenz foi mostrado *na Vivo* para induzir CYP3A4. Outros compostos que são substratos do CYP3A4 podem ter concentrações plasmáticas diminuídas quando coadministrados com efavirenz. *Em vitro* estudos demonstraram que o efavirenz inibe as isoenzimas 2C9, 2C19 e 3A4 no intervalo das concentrações plasmáticas de efavirenz observadas. A coadministração de efavirenz com medicamentos principalmente

metabolizado por essas isoenzimas pode resultar em concentrações plasmáticas alteradas do medicamento coadministrado. Portanto, ajustes de dose apropriados podem ser necessários para esses medicamentos. Espera-se que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A4 (por exemplo, fenobarbital, rifampicina, rifabutina) aumentem a depuração do efavirenz resultando em concentrações plasmáticas mais baixas. As interações medicamentosas com efavirenz estão resumidas nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Medicamentos que são contraindicados ou não recomendados para uso com efavirenz

Classe de Medicamentos: Nome do Medicamento	Comentário Clínico
Antifúngico: voriconazol	<p>CONTRA-INDICADO porque o efavirenz significativamente diminui as concentrações plasmáticas de voriconazol e a coadministração pode diminuir a eficácia terapêutica do voriconazol. Além disso, o voriconazol aumenta significativamente as concentrações plasmáticas de efavirenz, o que pode aumentar o risco de efeitos colaterais associados ao efavirenz. O comprimido de efavirenz 600 mg não permite o ajuste de dose necessário. Consulte as Tabelas 3 e 4.</p>
Anti-histamínico: astemizol	<p>CONTRA-INDICADO devido ao potencial de reações graves e/ou com risco de vida, como arritmias cardíacas.</p>
Anti-nausea: derivados do ergot (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina)	<p>CONTRA-INDICADO devido ao potencial para reações graves e/ou com risco de vida, como toxicidade aguda do ergot caracterizada por vasoespasmio periférico e isquemia das extremidades e outros tecidos.</p>
Benzodiazepínicos: midazolam, triazolam	<p>CONTRA-INDICADO devido ao potencial de reações graves e/ou com risco de vida, como sedação prolongada ou aumentada ou depressão respiratória.</p>
Bloqueador dos canais de cálcio: bepridil	<p>CONTRA-INDICADO devido ao potencial de reações graves e/ou com risco de vida, como arritmias cardíacas.</p>
Agente de motilidade GI: cisaprida	<p>CONTRA-INDICADO devido ao potencial de reações graves e/ou com risco de vida, como arritmias cardíacas.</p>
Neuroléptico: pimozida	<p>CONTRA-INDICADO devido ao potencial de reações graves e/ou com risco de vida, como arritmias cardíacas.</p>
Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)	<p>Espera-se que diminua substancialmente os níveis plasmáticos de efavirenz; não foi estudado em combinação com efavirenz.</p>

Formatado: Fonte: Times New Roman, 10 pt, sem negrito

Formatado: Texto da Tabela BMS, Esquerda, Ajustar espaço entre texto latino e asiático, Ajustar espaço entre texto asiático e números

Excluído: CONTRA-INDICADO em doses padrão. O efavirenz diminui significativamente o plasma de voriconazol e a coadministração podem diminuir a eficácia terapêutica do voriconazol. Além disso, o voriconazol aumenta significativamente as concentrações plasmáticas de efavirenz, o que pode aumentar o risco de efeitos colaterais associados ao efavirenz. Quando voriconazol é coadministrado com efavirenz, a dose de manutenção de voriconazol deve ser aumentada para 400 mg a cada 12 horas e a dose de efavirenz deve ser reduzida para 300 mg uma vez ao dia usando a formulação em cápsula. Os comprimidos de efavirenz não devem ser partidos. (Ver FARMACOLOGIA CLÍNICA, Tabelas 3 e 4; CONTRA-INDICAÇÕES; e DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO: Dosagem)

Ajustamento:

Substitua acima pelo texto amarelo: CONTRA-INDICADO porque o efavirenz diminui significativamente as concentrações plasmáticas de voriconazol, e a coadministração pode diminuir a eficácia terapêutica de voriconazol. Além disso, o voriconazol aumenta significativamente as concentrações plasmáticas de efavirenz, o que pode aumentar o risco de efeitos colaterais associados ao efavirenz. O comprimido de efavirenz 600 mg não permite o ajuste de dose necessário. Consulte as Tabelas 3 e 4.

Tabela 6: Estabelecido^{uma} Outros Potencialmente Significativos^{uma} Interações medicamentosas: alteração na dose ou regime pode ser recomendada com base em estudos de interação medicamentosa ou interação prevista

Droga Concomitante Classe: Nome do Medicamento	Efeito sobre Concentração de Efavirenz ou Droga Concomitante	Comentário Clínico
<i>Agentes antirretrovirais</i>		
Inibidor de protease: Amprenavir	↓ amprenavir	O efavirenz tem potencial para diminuir as concentrações séricas de amprenavir.
Inibidor de protease: Fosamprenavir cálcio	↓ amprenavir	Fosamprenavir (não potenciado): As doses apropriadas das combinações em relação à segurança e eficácia não foram estabelecidas. Fosamprenavir/ritonavir: Recomenda-se uma dose adicional de 100 mg/dia (300 mg no total) de ritonavir quando o efavirenz é administrado com fosamprenavir/ritonavir uma vez por dia. Nenhuma alteração na dose de ritonavir é necessária quando efavirenz é administrado com fosamprenavir mais ritonavir duas vezes ao dia.
Inibidor de protease: Atazanavir	↓ atazanavir ^{uma}	Quando coadministrado com efavirenz em pacientes virgens de tratamento, a dose recomendada de atazanavir é 300 mg com ritonavir 100 mg e efavirenz 600 mg (todos uma vez ao dia). As recomendações de dosagem para efavirenz e atazanavir em pacientes com experiência em tratamento não foram estabelecidas.
Inibidor de protease: Indinavir	↓ indinavir ^{uma}	A dose ideal de indinavir, quando administrada em combinação com efavirenz, não é conhecida. Aumentar a dose de indinavir para 1.000 mg a cada 8 horas não compensa o aumento do metabolismo do indinavir devido ao efavirenz. Quando indinavir em dose aumentada (1000 mg a cada 8 horas) foi administrado com efavirenz (600 mg uma vez ao dia), a AUC e C do indinavir ^{min} diminuíram, em média, 33-46% e 39-57%, respectivamente, em comparação com quando o indinavir (800 mg a cada 8 horas) foi administrado isoladamente.
Inibidor de protease: Lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ^{uma}	Recomenda-se um aumento da dose de lopinavir/ritonavir para 533/133 mg (4 cápsulas ou 6,5 mL) duas vezes ao dia com alimentos quando usado em combinação com efavirenz.
Inibidor de protease: Ritonavir	↑ ritonavir ^{uma} ↑ efavirenz ^{uma}	Quando ritonavir 500 mg a cada 12 horas foi coadministrado com efavirenz 600 mg uma vez ao dia, a combinação foi associada a uma maior frequência de experiências clínicas adversas (por exemplo, tontura, náusea, parestesia) e anormalidades laboratoriais (enzimas hepáticas elevadas). Recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas quando o efavirenz é utilizado em associação com o ritonavir.
Inibidor de protease: Saquinavir	↓ saquinavir ^{uma}	Não deve ser usado como único inibidor de protease em combinação com efavirenz.
<i>Outros agentes</i>		
Anticoagulante: Varfarina	↑ ou ↓ varfarina	As concentrações plasmáticas e os efeitos potencialmente aumentados ou diminuídos pelo efavirenz.

Tabela 6: Estabelecido^{uma} e Outros Potencialmente Significativos^{do} Interações medicamentosas: alteração na dose ou regime pode ser recomendada com base em estudos de interação medicamentosa ou interação prevista

Droga Concomitante	Efeito sobre Concentração de Efavirenz ou Droga Concomitante	Comentário Clínico
Classe: Nome do Medicamento		
Anticonvulsivantes: Carbamazepina	↓ carbamazepina ^{uma} ↓ efavirenz ^{uma}	Não há dados suficientes para fazer uma recomendação de dose para efavirenz. Tratamento anticonvulsivante alternativo deve ser usado.
Fenitoína Fenobarbital	↓ anticonvulsivante ↓ efavirenz	Potencial de redução dos níveis plasmáticos de anticonvulsivantes e/ou efavirenz; deve ser realizada monitorização periódica dos níveis plasmáticos de anticonvulsivantes.
Antidepressivo: Sertralina	↓ sertralina ^{uma}	O aumento da dose de sertralina deve ser guiado pela resposta clínica.
Antifúngicos:		
Itraconazol	↓ itraconazol ^{uma} ↓ hidroxitraconazol ^{uma}	Uma vez que nenhuma recomendação de dose para itraconazol pode ser feita, o tratamento antifúngico alternativo deve ser considerado.
Cetoconazol	↓ cetoconazol	Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com efavirenz e cetoconazol. O efavirenz tem potencial para diminuir as concentrações plasmáticas de cetoconazol.
Anti-infeccioso: Claritromicina	↓ claritromicina ^{uma} ↑ metabólito 14-OH ^{uma}	As concentrações plasmáticas diminuíram com efavirenz; significado clínico desconhecido. Em voluntários não infectados, 46% desenvolveram erupção cutânea ao receber efavirenz e claritromicina. Nenhum ajuste de dose de efavirenz é recomendado quando administrado com claritromicina. Alternativas à claritromicina, como a azitromicina, devem ser consideradas (ver Outras drogas , tabela a seguir). Outros antibióticos macrolídeos, como a eritromicina, não foram estudados em combinação com efavirenz.
Antimicobacteriano: Rifabutina	↓ rifabutina ^{uma}	Aumentar a dose diária de rifabutina em 50%. Considere dobrar a dose de rifabutina em regimes em que a rifabutina é administrada 2 ou 3 vezes por semana.
Antimicobacteriano: Rifampina	↓ efavirenz ^{uma}	O significado clínico das concentrações reduzidas de efavirenz é desconhecido. As recomendações de dosagem para uso concomitante de efavirenz e rifampicina não foram estabelecidas.
Canal de cálcio bloqueadores: Diltiazem	↓ diltiazem ^{uma} ↓ desacetil diltiazem ^{uma} ↓ N-monodesmetil diltiazem ^{uma}	Os ajustes de dose de diltiazem devem ser orientados pela resposta clínica (consulte as informações completas de prescrição do diltiazem). Não é necessário ajuste de dose de efavirenz quando administrado com diltiazem.
Outros (por exemplo, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)	↓ canal de cálcio bloqueador	Não existem dados disponíveis sobre as potenciais interações do efavirenz com outros bloqueadores dos canais de cálcio que são substratos da enzima CYP3A4. Existe potencial para redução nas concentrações plasmáticas do bloqueador dos canais de cálcio. Os ajustes de dose devem ser orientados pela resposta clínica (consulte as informações completas de prescrição do bloqueador dos canais de cálcio).

Tabela 6: Estabelecido^{uma} e Outros Potencialmente Significativos^b Interações medicamentosas: alteração na dose ou regime pode ser recomendada com base em estudos de interação medicamentosa ou interação prevista

Droga Concomitante	Efeito sobre Concentração de Efavirenz ou Droga Concomitante	Comentário Clínico
Classe: Nome do Medicamento		
HMG-CoA redutase inibidores:		As concentrações plasmáticas de atorvastatina, pravastatina e sinvastatina diminuirão. Consulte as informações completas de prescrição do inibidor da HMG-CoA redutase para obter orientação sobre como individualizar a dose.
Atorvastatina	↓ atorvastatina ^{uma}	
Pravastatina	↓ pravastatina ^{uma}	
Sinvastatina	↓ sinvastatina ^{uma}	
Analgésico narcótico: Metadona	↓ metadona ^{uma}	A coadministração em indivíduos infectados pelo HIV com histórico de uso de drogas injetáveis resultou em diminuição dos níveis plasmáticos de metadona e sinais de abstinência de opiáceos. A dose de metadona foi aumentada em média 22% para aliviar os sintomas de abstinência. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de abstinência e sua dose de metadona aumentada conforme necessário para aliviar os sintomas de abstinência.
Anticoncepcional oral: Etinilestradiol	↑ etinilestradiol ^{uma}	As concentrações plasmáticas aumentaram com efavirenz; significado clínico desconhecido. A potencial interação do efavirenz com contraceptivos orais não foi totalmente caracterizada. Um método confiável de contracepção de barreira deve ser usado além dos contraceptivos orais.

^{uma} Ver FARMACOLOGIA CLÍNICA, Tabelas 3 e 4 para magnitude das interações estabelecidas.

^b Esta tabela não é completa.

Outras drogas: Com base nos resultados dos estudos de interação medicamentosa (ver Tabelas 3 e 4), nenhum ajuste de dose é recomendado quando efavirenz é administrado com: antiácidos de hidróxido de alumínio/magnésio, azitromicina, cetirizina, famotidina, fluconazol, lamivudina, lorazepam, nelfinavir, paroxetina, tenofovir disoproxil fumarato e zidovudina.

Não foram realizados estudos específicos de interação medicamentosa com efavirenz e NRTIs além da lamivudina e zidovudina. Não seriam esperadas interações clinicamente significativas, uma vez que os NRTIs são metabolizados por uma via diferente do efavirenz e provavelmente não competiriam pelas mesmas enzimas metabólicas e vias de eliminação.

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade

Carcinogenicidade:

Lamivudina: Estudos de carcinogenicidade de longo prazo com lamivudina em camundongos e ratos não mostraram evidência de potencial carcinogênico em exposições até 10 vezes (camundongos) e 58 vezes (ratos) aquelas observadas em humanos na dose terapêutica recomendada para infecção pelo HIV.

Zidovudina:A zidovudina foi administrada oralmente em 3 níveis de dosagem para separar grupos de camundongos e ratos (60 fêmeas e 60 machos em cada grupo). As doses diárias únicas iniciais foram de 30, 60 e 120 mg/kg/dia em camundongos e 80, 220 e 600 mg/kg/dia em ratos. As doses em camundongos foram reduzidas para 20, 30 e 40 mg/kg/dia após o dia 90 por causa da anemia relacionada ao tratamento, enquanto em ratos apenas a dose alta foi reduzida para 450 mg/kg/dia no dia 91 e depois para 300 mg/kg/dia no dia 279. Em camundongos, 7 neoplasias vaginais de aparecimento tardio (após 19 meses) (5 carcinomas de células escamosas não metastatizantes, 1 papiloma de células escamosas e 1 pólipó escamoso) ocorreram em animais que receberam a dose mais alta. Um papiloma de células escamosas de aparecimento tardio ocorreu na vagina de um animal de dose média. Nenhum tumor vaginal foi encontrado na dose mais baixa.

Em ratos, 2 carcinomas de células escamosas vaginais de aparecimento tardio (após 20 meses) ocorreram em animais que receberam a dose mais elevada. Nenhum tumor vaginal ocorreu na dose baixa ou média em ratos. Nenhum outro tumor relacionado a drogas foi observado em ambos os sexos de ambas as espécies.

Em doses que produziram tumores em camundongos e ratos, a exposição estimada ao medicamento (medida pela AUC) foi aproximadamente 3 vezes (camundongo) e 24 vezes (rato) a exposição humana estimada na dose terapêutica recomendada de 100 mg a cada 4 horas.

Dois estudos de carcinogenicidade transplacentária foram realizados em camundongos. Um estudo administrou zidovudina em doses de 20 mg/kg/dia ou 40 mg/kg/dia desde o 10º dia de gestação até o parto e lactação com a dosagem continuada na prole por 24 meses após o nascimento. As doses de zidovudina empregadas neste estudo produziram exposições de zidovudina aproximadamente 3 vezes a exposição humana estimada nas doses recomendadas. Após 24 meses com a dose mais alta, observou-se um aumento na incidência de tumores vaginais sem aumento de tumores no fígado ou pulmão ou em qualquer outro órgão em ambos os sexos. Esses achados são consistentes com os resultados do estudo padrão de carcinogenicidade oral em camundongos, conforme descrito anteriormente. Um segundo estudo administrou zidovudina em doses máximas toleradas de 12,5 mg/dia ou 25 mg/dia (~1.000 mg/kg de peso corporal não grávida ou ~450 mg/kg de peso corporal a termo) para camundongos prenhes dos dias 12 a 18 de gestação. Houve um aumento no número de tumores no pulmão, fígado e trato reprodutivo feminino na prole de camundongos que receberam a dose mais alta de zidovudina.

Não se sabe quão preditivos os resultados dos estudos de carcinogenicidade em roedores podem ser para humanos.

Efavirenz:Estudos de carcinogenicidade de longo prazo em camundongos e ratos foram realizados com efavirenz. Os camundongos receberam doses de 0, 25, 75, 150 ou 300 mg/kg/dia por 2 anos. Incidências de adenomas e carcinomas hepatocelulares e adenomas pulmonares alveolares/bronquiolares aumentaram acima do histórico em mulheres. Não foram observados aumentos na incidência de tumor acima do nível de fundo em homens.

Em estudos nos quais ratos receberam efavirenz em doses de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/dia por 2 anos, não foram observados aumentos na incidência de tumores acima do nível de fundo. A exposição sistêmica (com base em AUCs) em camundongos foi aproximadamente 1,7 vezes maior que em humanos que receberam a dose de 600 mg/dia. A exposição em ratos foi menor do que em humanos. O mecanismo do potencial carcinogênico é desconhecido.

Mutagenicidade:

Lamivudina:A lamivudina foi mutagênica em um ensaio de linfoma de camundongo L5178Y/TK+/- e clastogênica em um ensaio citogenético usando linfócitos humanos cultivados. A lamivudina foi negativa em um ensaio de mutagenicidade microbiana, em um ensaio de transformação celular in vitro, em um teste de micronúcleo de rato, em um ensaio citogenético de medula óssea de rato e em um ensaio para síntese de DNA não programada em fígado de rato.

Zidovudina:A zidovudina foi mutagênica em um ensaio de linfoma de camundongo L5178Y/TK+/-, positivo em um *in vitro* ensaio de transformação celular, clastogênico em ensaio citogenético com cultura de linfócitos humanos e positivo em testes de micronúcleo em camundongo e rato após doses repetidas. Foi negativo em um estudo citogenético em ratos que receberam uma dose única.

Efavirenz:Em ensaios de toxicologia genética, o efavirenz não mostrou evidência de atividade mutagênica ou clastogênica em uma bateria de *in vitro* e *in vivo* estudos. Estes incluíram ensaios de mutação bacteriana em *S. typhimurium* e *E. coli*, ensaios de mutação de mamíferos em células de ovário de hamster chinês, ensaios de aberração cromossômica em linfócitos de sangue periférico humano ou células de ovário de hamster chinês e um *in vivo* ensaio de micronúcleo de medula óssea de camundongo. Dada a falta de atividade genotóxica do efavirenz, a relevância para os humanos de neoplasias em camundongos tratados com efavirenz não é conhecida.

Prejuízo da fertilidade:

Lamivudina:Em um estudo de desempenho reprodutivo, a lamivudina, administrada a ratos machos e fêmeas em doses de até 130 vezes a dose usual para adultos, com base nas considerações da área de superfície corporal, não revelou evidência de fertilidade prejudicada (avaliada pelas taxas de concepção) e nenhum efeito na sobrevivência, crescimento e desenvolvimento até o desmame da prole.

Zidovudina:A zidovudina, administrada a ratos machos e fêmeas em doses até 7 vezes a dose habitual para adultos com base nas considerações da área de superfície corporal, não teve efeito na fertilidade avaliada pelas taxas de concepção.

Efavirenz:O efavirenz não prejudicou o acasalamento ou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas e não afetou o esperma de ratos machos tratados. O desempenho reprodutivo da prole nascida de ratas que receberam efavirenz não foi afetado. Como resultado da rápida depuração do efavirenz em ratos, o fármaco sistêmico

as exposições alcançadas nestes estudos foram equivalentes ou inferiores às alcançadas em humanos que receberam doses terapêuticas de efavirenz.

Gravidez:

Lamivudina/Zidovudina Comprimido:

Gravidez Categoria C

Não existem estudos adequados e bem controlados do produto combinado em mulheres grávidas.

Estudos de reprodução com lamivudina e zidovudina foram realizados em animais (ver seções de lamivudina e zidovudina abaixo). Lamivudina/zidovudina Comprimidos deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais superarem os riscos.

Lamivudina:

Estudos de reprodução com lamivudina administrada por via oral foram realizados em ratos e coelhos em doses de até 4.000 mg/kg/dia e 1.000 mg/kg/dia, respectivamente, produzindo níveis plasmáticos de até aproximadamente 35 vezes os da dose do HIV adulto. Não foi observada evidência de teratogenicidade devido à lamivudina. A evidência de embriofetotoxicidade precoce foi observada no coelho em níveis de exposição semelhantes aos observados em humanos, mas não houve indicação desse efeito no rato em níveis de exposição até 35 vezes maiores que os de humanos. Estudos em ratas e coelhas grávidas mostraram que a lamivudina é transferida para o feto através da placenta.

Em 2 estudos clínicos realizados na África do Sul, as medições farmacocinéticas foram realizadas em amostras de mulheres grávidas que receberam lamivudina a partir da 38ª semana de gestação (10 mulheres que receberam 150 mg duas vezes ao dia em combinação com zidovudina e 10 que receberam lamivudina 300 mg duas vezes ao dia sem outros antirretrovirais) ou a partir da 36ª semana de gestação (16 mulheres que receberam lamivudina 150 mg duas vezes ao dia em combinação com zidovudina). Esses estudos não foram projetados ou desenvolvidos para fornecer informações de eficácia.

A farmacocinética da lamivudina nas mulheres grávidas foi semelhante à obtida após o nascimento e em adultos não grávidas. As concentrações de lamivudina foram geralmente semelhantes nas amostras de soro materno, neonatal e do cordão umbilical. Em um subconjunto de indivíduos dos quais amostras de líquido amniótico foram obtidas após a ruptura natural das membranas, as concentrações de lamivudina no líquido amniótico variaram de 1,2 a 2,5 µg/mL (150 mg duas vezes ao dia) e 2,1 a 5,2 µg/mL (300 mg duas vezes ao dia) e eram tipicamente maiores que 2 vezes os níveis séricos maternos (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Zidovudina:Estudos de reprodução com zidovudina administrada por via oral em ratos e coelhos em doses de até 500 mg/kg/dia não revelaram evidência de teratogenicidade com zidovudina. O tratamento com zidovudina resultou em toxicidade embriofetal como evidenciado por um aumento na incidência de reabsorções fetais em ratos que receberam 150 ou 450 mg/kg/dia e coelhos que receberam 500 mg/kg/dia. As doses utilizadas nos estudos de teratologia resultaram em picos de concentração plasmática de zidovudina (após metade da dose diária) em ratos 66 a 226 vezes, e em coelhos 12 a 87 vezes, o pico médio das concentrações plasmáticas humanas no estado de equilíbrio (após um sexto de a dose diária) alcançada com a dose diária recomendada (100 mg a cada 4 horas). Em um estudo de teratologia adicional em ratos, uma dose de 3.000 mg/kg/dia (muito próxima da dose letal mediana oral em ratos de 3, 683 mg/kg) causou acentuada toxicidade materna e um aumento na incidência de malformações fetais. Esta dose resultou em concentrações plasmáticas máximas de zidovudina 350 vezes superiores às concentrações plasmáticas humanas máximas. Nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada neste experimento em doses de 600 mg/kg/dia ou menos. Dois estudos de carcinogenicidade em roedores foram conduzidos (ver Carcinogênese, Mutagênese e Prejuízo da Fertilidade). Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi realizado em mulheres grávidas infectadas pelo HIV para determinar a utilidade da zidovudina na prevenção da transmissão materno-fetal do HIV. Anormalidades congênitas ocorreram com frequência semelhante entre recém-nascidos de mães que receberam zidovudina e recém-nascidos de mães que receberam placebo. As anormalidades foram problemas na embriogênese (antes de 14 semanas) ou foram reconhecidas no ultrassom antes ou imediatamente após o início do medicamento em estudo.

Efavirenz:Gravidez Categoria D: Veja ADVERTÊNCIAS: Potencial de risco reprodutivo.

Mães que amamentam

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças recomendam que as mães infectadas pelo HIV não amamentem seus bebês para evitar o risco de transmissão pós-natal da infecção pelo HIV.

Por causa do potencial de transmissão do HIV e do potencial de reações adversas graves em lactentes, **as mães devem ser instruídas a não amamentar se estiverem recebendo** comprimidos de lamivudina/zidovudina co-embalados com efavirenz.

Não foram realizados estudos específicos de excreção de lamivudina e zidovudina no leite materno após a administração de lamivudina e zidovudina comprimidos. A lamivudina e a zidovudina são excretadas no leite materno (ver **FARMACOLOGIA CLÍNICA: Farmacocinética: Mães que amamentam**).

Um estudo em ratos lactantes administrados com 45 mg/kg de lamivudina mostrou que as concentrações de lamivudina no leite eram ligeiramente maiores do que as do plasma. Devido ao potencial de transmissão do HIV e ao potencial de reações adversas graves em lactentes, as mães devem ser instruídas a não amamentar se estiverem recebendo comprimidos de lamivudina/zidovudina. **Uso**

Pediátrico

O ajuste da dose do comprimido de lamivudina/zidovudina co-embalado com o comprimido de efavirenz não é possível com esta combinação. Portanto, os comprimidos de lamivudina/zidovudina co-embalados com comprimidos de efavirenz não são recomendados para pacientes < 12 anos de idade ou aqueles que pesam < 40 kg. **Uso Geriátrico**

Lamivudina/zidovudina co-embalada com comprimidos de efavirenz: Os estudos clínicos desta combinação não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa. Lamivudina/Zidovudina Comprimidos junto com efavirenz Comprimidos não são recomendados para pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática. .

REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos relatados com lamivudina, zidovudina e efavirenz são apresentados abaixo. **Lamivudina/Zidovudina Administradas Como Formulações Separadas:** Em 4 estudos randomizados e controlados de lamivudina 300 mg por dia mais zidovudina 600 mg por dia, os seguintes eventos adversos clínicos e laboratoriais selecionados foram observados (ver Tabela 7 e Tabela 8).

Tabela 7: Eventos Adversos Clínicos Selecionados (≥5% Frequência) em 4 Ensaios Clínicos Controlados Com lamivudina 300 mg/dia e zidovudina 600 mg/dia

Evento adverso	Lamivudina 150 mg duas vezes ao dia mais zidovudina (n=251)
Corpo como um todo	
Dor de cabeça	35%
Mal-estar e fadiga	27%
Febre ou calafrios	10%
Digestivo	
Náusea	33%
Diarréia	18%
Náuseas e vômitos	13%
Anorexia e/ou diminuição do apetite	10%

Dor abdominal	9%
Cólicas abdominais	6%
Dispepsia	5%
Sistema nervoso	
Neuropatia	12%
Insônia e outros distúrbios do sono	11%
Tonturas	10%
Transtornos depressivos	9%
Respiratório	
Sinais e sintomas nasais	20%
Tosse	18%
Pele	
Erupções cutâneas	9%
Musculoesquelético	
Dor musculoesquelética	12%
Mialgia	8%
Artralgia	5%

Pancreatite foi observada em 9 dos 2.613 pacientes adultos (< 0,3%) que receberam lamivudina nos ensaios clínicos controlados.

Anormalidades laboratoriais selecionadas observadas durante a terapia estão listadas na Tabela 8.

**Tabela 8: Frequências de Anormalidades Laboratoriais Selecionadas entre Adultos em 4 Controlados
Ensaio Clínicos de Lamivudina 300 mg/dia mais Zidovudina 600 mg/dia***

Teste (Nível Anormal)	Lamivudina mais Zidovudina % (n)
Neutropenia (CAN <750/mm ³)	7,2% (237)
Anemia (Hgb <8,0 g/dL)	2,9% (241)
Trombocitopenia (plaquetas <50.000/mm ³)	0,4% (240)
ALT (>5,0 x LSN)	3,7% (241)
AST (>5,0 x LSN)	1,7% (241)
Bilirrubina (>2,5 x LSN)	0,8% (241)
Amilase (>2,0 x LSN)	4,2% (72)

ULN = limite superior do normal

CAN = Contagem absoluta de neutrófilos

n = Número de pacientes avaliados

* As frequências dessas anormalidades laboratoriais foram maiores em pacientes com anormalidades laboratoriais leves no início do estudo.

Observado durante a prática clínica: Além dos eventos adversos relatados em ensaios clínicos, os seguintes eventos foram identificados durante o uso pós-aprovação de lamivudina, zidovudina e/ou combinação de lamivudina e zidovudina. Por serem relatados voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não é possível fazer estimativas de frequência. Esses eventos foram escolhidos para inclusão devido a uma combinação de sua gravidade, frequência de notificação ou potencial conexão causal com lamivudina, zidovudina e/ou combinação de lamivudina e zidovudina. **Corpo como um todo:** Redistribuição/acumulação de gordura corporal (ver **PRECAUÇÕES:** redistribuição de gordura).

Cardiovascular: Cardiomiopatia

Endócrino e Metabólico: Ginecomastia, hiperglicemia.

Gastrointestinal: Pigmentação da mucosa oral, estomatite.

Em geral: Vasculite, fraqueza.

Hemico e Linfático: Anemia (incluindo aplasia eritrocitária pura e anemias graves que progridem na terapia), linfadenopatia, esplenomegalia.

Hepático e Pancreático: Acidose lática e esteatose hepática, pancreatite, exacerbação pós-tratamento da hepatite B. (ver **ADVERTÊNCIAS**).

Hipersensibilidade: Reações de sensibilização (incluindo anafilaxia), urticária.

Musculoesquelético: Fraqueza muscular, elevação da CPK, rabdomiólise.

Nervoso: Parestesia, neuropatia periférica, convulsões. **Respiratório:** Sons respiratórios anormais/sibilos.

Pele: Alopecia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

Efavirenz:

Os eventos adversos mais significativos observados em pacientes tratados com efavirenz são sintomas do sistema nervoso, sintomas psiquiátricos e erupção cutânea. A menos que especificado de outra forma, as análises descritas abaixo incluíram 1.008 pacientes tratados com regimes contendo efavirenz e 635 pacientes tratados com um regime de controle em estudos controlados.

Sintomas do sistema nervoso: Cinquenta e três por cento dos pacientes que receberam efavirenz relataram sintomas do sistema nervoso central (ver **AVISOS: Sintomas do sistema nervoso**). A Tabela 9 lista a frequência dos sintomas de diferentes graus de gravidade e fornece as taxas de descontinuação em ensaios clínicos para um ou mais dos seguintes sintomas do sistema nervoso: tontura, insônia, concentração prejudicada, sonolência, sonhos anormais, euforia, confusão, agitação, amnésia, alucinações, estupor, pensamento anormal e despersonalização. As frequências de sintomas específicos do sistema nervoso central e periférico são fornecidas na Tabela 11.

Tabela 9: Porcentagem de pacientes com um ou mais sintomas do sistema nervoso selecionados^{a, b}

Porcentagem de pacientes com:	Efavirenz 600 mg Uma vez Diariamente (n=1008) %	Grupos de controle (n=635) %
Sintomas de qualquer gravidade	52,7	24,6
Sintomas leves ^c	33,3	15,6
Sintomas moderados ^d	17,4	7,7
Sintomas graves ^e	2,0	1,3
Descontinuação do tratamento como resultado dos sintomas	2.1	1.1

^aInclui eventos relatados independentemente da causalidade.

^bDados do Estudo 006 e três estudos de Fase 2/3.

^c“Leve” = Sintomas que não interferem nas atividades diárias do paciente.

^d“Moderado” = Sintomas que podem interferir nas atividades diárias.

^e“Grave” = Eventos que interrompem as atividades diárias habituais do paciente.

Sintomas psiquiátricos: Foram relatadas experiências adversas psiquiátricas graves em pacientes tratados com efavirenz. Em estudos controlados, a frequência de sintomas psiquiátricos graves específicos entre os pacientes que receberam efavirenz ou regimes de controle, respectivamente, foram depressão grave (2,4%, 0,9%), ideação suicida (0,7%, 0,3%), tentativas de suicídio não fatais (0,5%, 0), comportamento agressivo (0,4%, 0,5%), reações paranóides (0,4%, 0,3%) e reações maníacas (0,2%, 0,3%) (ver **AVISOS: Sintomas psiquiátricos**). Sintomas psiquiátricos adicionais observados com uma frequência de >2% entre pacientes tratados com efavirenz ou regimes de controle, respectivamente, em ensaios clínicos controlados foram depressão (19%, 16%), ansiedade (13%, 9%) e nervosismo (7% , 2%).

Erupção cutânea: As erupções cutâneas geralmente são erupções cutâneas maculopapulares leves a moderadas que ocorrem nas primeiras 2 semanas do início da terapia com efavirenz. Na maioria dos pacientes, a erupção desaparece com a continuação da terapia com efavirenz dentro de um mês. O efavirenz pode ser reiniciado em pacientes que interrompem a terapia devido a erupção cutânea. O uso de anti-histamínicos e/ou corticosteroides apropriados pode ser considerado quando o efavirenz for reiniciado. O efavirenz deve ser descontinuado em pacientes

desenvolver erupção cutânea grave associada a bolhas, descamação, envolvimento da mucosa ou febre. A frequência de erupção por grau NCI e as taxas de descontinuação como resultado de erupção são fornecidas na Tabela 10.

Tabela 10: Porcentagem de pacientes com erupção cutânea emergente do tratamento^{a, b}

Porcentagem de Pacientes com:	Descrição do Rash Avaliar:	Efavirenz 600 mg uma vez ao dia Adultos (n=1008) %	Efavirenz Pediátrico Pacientes (n=57) %	Ao controle Grupos Adultos (n= 635) %
Erupção de qualquer avaliar	—	26,3	45,6	17,5
Erupção cutânea de grau 1	Eritema, prurido	10,7	8,8	9,8
Erupção cutânea de grau 2	maculopapular difuso erupção cutânea, descamação seca	14,7	31,6	7,4

Erupção cutânea de grau 3	Vesiculação, úmido descamação, ulceração	0,8	1,8	0,3
Erupção cutânea de grau 4	Eritema multiforme, Stevens-Johnson síndrome, tóxico necrólise epidérmica, necrose exigindo cirurgia, esfoliação dermatite	0,1	3,5	0,0
Tratamento descontinuação como resultado de	—	1,7	8,8	0,3

irritação na pele

^{uma}Inclui eventos relatados independentemente da causalidade.

^bDados do Estudo 006 e três estudos de Fase 2/3.

^cSistema de Classificação NCI.

Como visto na Tabela 10, a erupção cutânea é mais comum em pacientes pediátricos e mais frequentemente de grau mais alto (ou seja, mais grave) (ver **PRECAUÇÕES**).

A experiência com efavirenz em pacientes que descontinuaram outros agentes antirretrovirais da classe NNRTI é limitada. Dezenove pacientes que descontinuaram a nevirapina devido a erupção cutânea foram tratados com efavirenz. Nove desses pacientes desenvolveram erupção cutânea leve a moderada durante o tratamento com efavirenz, e dois desses pacientes descontinuaram devido a erupção cutânea.

Pancreatite foi relatada, embora uma relação causal com efavirenz não tenha sido estabelecida.

Aumentos assintomáticos nos níveis séricos de amilase foram observados em um número significativamente maior de pacientes tratados com efavirenz 600 mg do que em pacientes controle (ver

REAÇÕES ADVERSAS: Anormalidades Laboratoriais).

Experiências adversas clínicas selecionadas de intensidade moderada ou grave observadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com efavirenz em dois ensaios clínicos controlados são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Tratamento Emergente Selecionado^{uma}Eventos Adversos de Intensidade Moderada ou Grave Relatados em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com efavirenz nos estudos 006 e ACTG 364

Eventos adversos	Estudo 006			Estudo ACTG 364		
	LAM-, NNRTI- e Protease Pacientes virgens de inibidor			Pacientes sem experiência em NRTI, NNRTI e inibidores de protease		
	Efavirenz ^b + ZDV/LAM (n=412)	Efavirenz ^b + Indinavir (n=415)	Indinavir + ZDV/LAM (n=401)	Efavirenz ^b + Nelfinavir + NRTIs (n=64)	Efavirenz ^b + NRTIs (n=65)	Nelfinavir + NRTIs (n=66)
	180 semanas ^c	102 semanas ^c	76 semanas ^c	71,1 semanas ^c	70,9 semanas ^c	62,7 semanas ^c
Corpo como um todo						
Fadiga	8%	5%	9%	0	2%	3%

Dor	1%	2%	8%	13%	6%	17%
Sistema Nervoso Central e Periférico						
Tontura	9%	9%	2%	2%	6%	6%
Dor de cabeça	8%	5%	3%	5%	2%	3%
Insônia	7%	7%	2%	0	0	2%
Concentração prejudicado	5%	3%	<1%	0	0	0
Anormal sonhos	3%	1%	0	—	—	—
Sonolência	2%	2%	<1%	0	0	0
Anorexia	1%	<1%	<1%	0	2%	2%
Gastrointestinal						
Náusea	10%	6%	24%	3%	2%	2%
Vômito	6%	3%	14%	—	—	—
Diarréia	3%	5%	6%	14%	3%	9%
Dispepsia	4%	4%	6%	0	0	2%
Dor abdominal	2%	2%	5%	3%	3%	3%
Psiquiátrico						
Ansiedade	2%	4%	<1%	—	—	—
Depressão	5%	4%	<1%	3%	0	5%
Nervosismo	2%	2%	0	2%	0	2%
Pele e apêndices						
Irritação na pele	11%	16%	5%	9%	5%	9%
prurido	<1%	1%	1%	9%	5%	9%

^{uma}Inclui eventos adversos pelo menos possivelmente relacionados ao medicamento do estudo ou de relação desconhecida para o Estudo 006. Inclui todos os eventos

adversos, independentemente da relação com o medicamento do estudo para o Estudo ACTG 364.

^bEfavirenz fornecido como 600 mg uma vez ao dia.

^cDuração mediana do tratamento.

— = Não especificado.

ZDV = zidovudina, LAM = lamivudina.

Experiências adversas clínicas observadas em $\geq 10\%$ dos 57 pacientes pediátricos de 3 a 16 anos que receberam cápsulas de efavirenz, nelfinavir e um ou mais NRTIs foram: erupção cutânea (46%), diarreia/fezes moles (39%), febre (21%), tosse (16%), tontura/vertigem/desmaio (16%), dor/dor/desconforto (14%), náusea/vômito (12%) e dor de cabeça (11%). A incidência de sintomas do sistema nervoso foi de 18% (10/57). Um paciente apresentou erupção cutânea de grau 3, dois pacientes apresentaram erupção cutânea de grau 4 e cinco pacientes (9%) descontinuaram devido a erupção cutânea (ver também

PRECAUÇÕES: Erupção cutânea e Uso Pediátrico). Experiência pós-marketing

Corpo como um todo: reações alérgicas, astenia, redistribuição/acumulação de gordura corporal (ver

PRECAUÇÕES: Redistribuição de gordura)

Sistema Nervoso Central e Periférico: coordenação anormal, ataxia, convulsões, hipoestesia, parestesia, neuropatia e tremor

Endócrino: ginecomastia

Gastrointestinal:constipação, má absorção

Cardiovascular:rubor, palpitações

Fígado e Sistema Biliar:aumento das enzimas hepáticas, insuficiência hepática,

hepatite *Metabólico e Nutricional*:hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia

Musculoesquelético:artralgia, mialgia, miopatia

Psiquiátrico:reações agressivas, agitação, delírios, labilidade emocional, mania, neurose, paranóia, psicose, suicídio

Respiratório:dispnéia

Pele e anexos:eritema multiforme, distúrbios das unhas, dermatite fotoalérgica, descoloração da pele, síndrome de Stevens-Johnson

Sentidos Especiais:visão anormal, zumbido

Anormalidades laboratoriais

Anormalidades laboratoriais selecionadas de Grau 3-4 relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com efavirenz em dois ensaios clínicos são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12: Anormalidades laboratoriais selecionadas de Grau 3-4 relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com efavirenz nos estudos 006 e ACTG 364

Variável	Limite	Estudo 006 LAM-, NNRTI- e Protease Pacientes virgens de inibidor			Estudo ACTG 364 com experiência em NRTI, NNRTI- e Protease Pacientes virgens de inibidor		
		Efavirenz ^{uma} + ZDV/LAM (n=412)	Efavirenz ^{uma} + Indinavir (n=415)	Indinavir + ZDV/LAM (n=401)	Efavirenz ^{uma} + Nelfinavir + NRTIs (n=64)	Efavirenz ^{uma} + NRTIs (n=65)	Nelfinavir + NRTIs (n=66)
		180	102	76 semanas ^b	71.1	70,9	62,7
		semanas ^b	semanas ^b		semanas ^b	semanas ^b	semanas ^b

Química							
ALT	> 5 x LSN	5%	8%	5%	2%	6%	3%
AST	> 5 x LSN	5%	6%	5%	6%	8%	8%
GGT _c	> 5 x LSN	8%	7%	3%	5%	0	5%
Amilase	> 2 x LSN	4%	4%	1%	0	6%	2%
Glicose	> 250 mg/dL	3%	3%	3%	5%	2%	3%
Triglicerídeos _d	≥751 mg/dL	9%	6%	6%	11%	8%	17%
Hematologia							
Neutrófilos	<750/mm ³	10%	3%	5%	2%	3%	2%

^{uma}Efavirenz fornecido como 600 mg uma vez ao dia.

^bDuração mediana do tratamento.

^cElevações isoladas de GGT em pacientes recebendo efavirenz podem refletir indução enzimática não associada a toxicidade hepática.

^dSem jejum.

ZDV = zidovudina, LAM = lamivudina. LSN = Limite superior da normalidade. ALT = alanina aminotransferase. AST = aspartato aminotransferase. GGT = gama-glutamilttransferase.

Os testes de função hepática devem ser monitorados em pacientes com histórico de hepatite B e/ou C. No conjunto de dados de longo prazo do Estudo 006, 137 pacientes tratados com regimes contendo efavirenz (duração média da terapia, 68 semanas) e 84 tratados com um regime de controle (duração mediana, 56 semanas) foram soropositivos na triagem para hepatite B (positivo de antígeno de superfície) e/ou C (positivo de anticorpo de hepatite C). Entre esses pacientes co-infectados, elevações na AST para mais de cinco vezes o LSN se desenvolveram em 13% dos pacientes nos braços de efavirenz e 7% daqueles no braço controle, e elevações na ALT para mais de cinco vezes o LSN se desenvolveram em 20% dos doentes nos braços de efavirenz e 7% dos doentes no braço de controlo. Entre os pacientes co-infectados, **PRECAUÇÕES**).

Lipídios: Foram observados aumentos desde a linha de base no colesterol total de 10-20% em alguns voluntários não infectados que receberam efavirenz. Em pacientes tratados com efavirenz + zidovudina + lamivudina, foram observados aumentos desde o início do colesterol total não em jejum e HDL de aproximadamente 20% e 25%, respectivamente. Em pacientes tratados com efavirenz + indinavir, foram observados aumentos desde o início do colesterol sem jejum e HDL de aproximadamente 40% e 35%, respectivamente. Níveis de colesterol total sem jejum ≥240 mg/dL e ≥300 mg/dL foram relatados em 34% e 9%, respectivamente, dos pacientes tratados com efavirenz + zidovudina + lamivudina, 54% e 20%, respectivamente, dos pacientes tratados com efavirenz + indinavir e 28%

e 4%, respectivamente, dos pacientes tratados com indinavir + zidovudina + lamivudina. Os efeitos do efavirenz sobre os triglicerídeos e LDL não foram bem caracterizados, uma vez que as amostras foram coletadas de pacientes sem jejum. O significado clínico desses achados é desconhecido (ver

PRECAUÇÕES).

Interação do teste de canabinóides: O efavirenz não se liga aos receptores canabinóides. Resultados falso-positivos do teste de canabinóides na urina foram observados em voluntários não infectados pelo HIV recebendo Efavirenz quando o Microgenics CEDIA®O ensaio DAU Multi-Level THC foi usado para triagem. Resultados negativos foram obtidos quando testes confirmatórios mais específicos foram realizados com cromatografia gasosa/espectrometria de massa.

Dos três ensaios analisados (ensaio de THC multinível Microgenics CEDIA DAU, imunoensaio de enzima canabinóide [Diagnostic Reagents, Inc] e AxSYM®Cannabinoid Assay), apenas o ensaio Microgenics CEDIA DAU Multi-Level THC apresentou resultados falso-positivos. Os outros dois ensaios forneceram resultados verdadeiro-negativos. Os efeitos do efavirenz em testes de triagem de canabinóides além desses três são desconhecidos. Os fabricantes de ensaios de canabinóides devem ser contatados para obter informações adicionais sobre o uso de seus ensaios com pacientes recebendo efavirenz.

SUPERDOSAGEM

Lamivudina 150 mg/Zidovudina 300 mg Comprimidos co-embalados com efavirenz Comprimidos:Não há antídoto conhecido para lamivudina, zidovudina ou efavirenz.

Lamivudina:Foi relatado um caso de um adulto que ingeriu 6 gramas de lamivudina; não houve sinais ou sintomas clínicos observados e os exames hematológicos permaneceram normais. Como uma quantidade insignificante de lamivudina foi removida por meio de hemodiálise (4 horas), diálise peritoneal ambulatorial contínua e diálise peritoneal automatizada, não se sabe se a hemodiálise contínua proporcionaria benefício clínico em um evento de superdosagem de lamivudina.

Zidovudina:Superdosagens agudas de zidovudina foram relatadas em pacientes pediátricos e adultos. Estes envolveram exposições de até 50 gramas. Os únicos achados consistentes foram náuseas e vômitos. Outras ocorrências relatadas incluíram dor de cabeça, tontura, sonolência, letargia, confusão e 1 relato de convulsão de grande mal. As alterações hematológicas foram transitórias. Todos os pacientes se recuperaram. A hemodiálise e a diálise peritoneal parecem ter um efeito insignificante na remoção da zidovudina, enquanto a eliminação de seu metabólito primário, GZDV, é aumentada.

Efavirenz:Alguns pacientes que tomaram acidentalmente 600 mg duas vezes ao dia relataram aumento dos sintomas do sistema nervoso. Um paciente apresentou contrações musculares involuntárias.

O tratamento da sobredosagem com efavirenz deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. A administração de carvão ativado pode ser usada para auxiliar na remoção do fármaco não absorvido. Não há antídoto específico para superdosagem com efavirenz. Uma vez que o efavirenz é altamente ligado às proteínas, é improvável que a diálise remova significativamente a droga do sangue.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

O efeito dos alimentos na absorção do comprimido de lamivudina/zidovudina e efavirenz não foi avaliado. Portanto, o comprimido de lamivudina/zidovudina co-embalado com efavirenz deve ser tomado em jejum.

Adultos e Adolescentes:

A dose oral recomendada para adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) que pesam ≥ 40 kg é um comprimido de Lamivudina/Zidovudina (150 mg/300 mg) tomado duas vezes ao dia.

A dose recomendada de efavirenz é de um comprimido (600 mg) tomado uma vez ao dia com o estômago vazio, de preferência ao deitar. As concentrações aumentadas de efavirenz observadas após a administração de efavirenz com alimentos podem levar a um aumento na frequência de eventos adversos (ver **FARMACOLOGIA CLÍNICA: Efeito dos Alimentos na Absorção Oral**). A administração ao deitar pode melhorar a tolerabilidade dos sintomas do sistema nervoso (ver **ADVERTÊNCIAS: Sintomas do sistema nervoso, PRECAUÇÕES: Informações para pacientes, e REAÇÕES ADVERSAS**).

Pediatria

Os comprimidos de lamivudina/zidovudina co-embalados com comprimidos de efavirenz não são recomendados para pacientes pediátricos ≤ 12 anos de idade ou em pacientes pediátricos com peso < 40 kg.

Geriatria

Embora não sejam recomendadas alterações específicas de dosagem, deve-se ter cautela quando os comprimidos de lamivudina/zidovudina co-embalados com efavirenz comprimidos forem administrados a pacientes geriátricos (> 65 anos de idade).

Insuficiência Renal e Insuficiência Hepática

Comprimidos de lamivudina/zidovudina co-embalados com comprimidos de efavirenz **não** são recomendados para pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 50 mL/min) ou para pacientes em hemodiálise ou com função hepática comprometida.

Monitoramento:

Zidovudina:As toxicidades hematológicas parecem estar relacionadas à reserva de medula óssea pré-tratamento e à dose e duração da terapia. Em pacientes com baixa reserva de medula óssea, particularmente em pacientes com doença sintomática avançada por HIV, o monitoramento frequente dos índices hematológicos é recomendado para detectar anemia grave ou neutropenia. A interrupção da dose, a descontinuação da dose e/ou a transfusão de sangue podem ser justificadas em pacientes que desenvolvem anemia significativa. Em pacientes que apresentam toxicidade hematológica, a redução da hemoglobina pode ocorrer em 2 a 4 semanas, e a neutropenia geralmente ocorre após 6 a 8 semanas.

Se ocorrer recuperação da medula após a interrupção da dose, a retomada da terapia pode ser apropriada usando medidas adjuvantes, como epoetina alfa nas doses recomendadas, dependendo dos índices hematológicos, como nível sérico de eritropoietina e tolerância do paciente.

Para pacientes com anemia pronunciada durante a administração concomitante crônica de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos e alguns outros medicamentos (por exemplo, fluconazol, ácido valpróico), a interrupção da dose de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos pode ser considerada.

Para pacientes que requerem descontinuação do tratamento com zidovudina devido a toxicidade hematológica (s), o tratamento com comprimidos de lamivudina/zidovudina deve ser descontinuado.

COMO FORNECIDO

Lamivudina/Zidovudina Comprimidos.Cada comprimido contém 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina, é um comprimido revestido por película branco a esbranquiçado, de forma oval, com LZ gravado numa das faces e liso na outra face. 60 comprimidos são embalados em recipiente de HDPE de 85 ml com tampa destacável **Comprimidos de efavirenz.** Cada comprimido, contém 600 mg de efavirenz, é um comprimido revestido por película de cor esbranquiçada, em forma de cápsula, liso em ambos os lados. 30 comprimidos são embalados em recipientes de HDPE de 50 ml com tampa destacável com enchimento de espuma de EPE (polietileno expandido).

Um recipiente de cada é embalado em uma caixa de papelão impressa.

Armazenar:

Lamivudina/zidovudina Comprimidos:

Armazene de 20° a 25° C (68° a 77° F) [Consulte a temperatura ambiente controlada da USP]. Proteja da luz. Mantenha todos os medicamentos longe das crianças.

Efavirenz:

Os comprimidos de efavirenz devem ser armazenados de 20° a 25° C (68° a 77° F) [Consulte a temperatura ambiente controlada da USP]. Proteja da luz. Mantenha todos os medicamentos longe das crianças.

Fabricado por:

STRIDES ARCOLAB LIMITED,

Bangalore- Índia

INFORMAÇÕES DO PACOTE DO PACIENTE

Lamivudina (150 mg)/Zidovudina (300 mg) Comprimidos Co-embalados com Efavirenz (600 mg) Comprimidos

ALERTA: Informe-se sobre os medicamentos que NÃO devem ser tomados com Comprimidos de Lamivudina/Zidovudina Co-embalados com Comprimidos de Efavirenz. Leia também a secção “Quem não deve tomar Lamivudina/Zidovudina Comprimidos Co-embalados com Efavirenz Comprimidos”.

Leia atentamente este Pacote do Paciente antes de começar a tomar a combinação de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos, e cada vez que receber um refil, pois pode haver novas informações fornecidas. Esta informação não substitui a necessidade de falar com o seu médico. Você e seu médico devem discutir Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos sobre esses medicamentos quando você começar a tomar o medicamento e em exames regulares. Você deve ficar sob os cuidados de um médico enquanto estiver usando esses medicamentos. Você deve consultar seu médico antes de fazer qualquer alteração em seus medicamentos, exceto em qualquer uma das circunstâncias especiais descritas abaixo em relação a erupções cutâneas ou problemas no fígado.

Que informações importantes e outros efeitos colaterais devo saber sobre os comprimidos de lamivudina/zidovudina co-embalados com os comprimidos de efavirenz?

O comprimido de lamivudina/zidovudina pode

causar *Acidose láctica e problemas hepáticos*

Alguns medicamentos para o HIV, incluindo comprimidos de lamivudina/zidovudina, podem causar uma condição rara, mas grave, chamada acidose láctica com aumento do fígado (hepatomegalia).

Entre em contato com seu médico imediatamente se tiver os seguintes sintomas:

- náuseas, vômitos ou desconforto estomacal incomum ou inesperado;
- fraqueza e cansaço;
- falta de ar;
- fraqueza nos braços e pernas;
- amarelecimento da pele ou dos olhos;
- ou dor na área superior do estômago.

Estes podem ser os primeiros sintomas de acidose láctica ou problemas hepáticos. Mulheres (incluindo mulheres grávidas), pessoas com excesso de peso e pessoas que tomaram medicamentos para o HIV como lamivudina e zidovudina por um longo tempo têm uma chance maior de desenvolver acidose láctica e aumento do fígado. A acidose láctica é uma emergência médica e deve ser tratada em um hospital. Em alguns casos, esta condição pode causar a morte

Agravamento da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV)

Pacientes com infecção por HBV, que tomam comprimidos de lamivudina/zidovudina e depois os interrompem, podem ter "surto" de hepatite. "Flare-up" é quando a doença retorna de repente de uma maneira pior do que antes. Se você tiver infecção por HBV, seu médico deve monitorar cuidadosamente sua função hepática por vários meses após a interrupção dos comprimidos de lamivudina/zidovudina. Você pode precisar tomar medicamentos anti-HBV.

Toxicidade hematológica

Os comprimidos de lamivudina/zidovudina foram associados a toxicidade hematológica, incluindo neutropenia (contagem baixa de um dos glóbulos brancos) e anemia grave, particularmente em pacientes com doença avançada por HIV. O uso prolongado de comprimidos de lamivudina/zidovudina tem sido associado a miopatia sintomática (problemas musculares).

Uso com regimes baseados em interferon e ribavirina

O agravamento da doença hepática (às vezes resultando em morte) ocorreu em pacientes infectados com HIV e hepatite C que estão tomando medicamentos anti-HIV e também estão sendo tratados para infecção por hepatite C com interferon com ou sem ribavirina. Se estiver a tomar Lamivudina + Zidovudina Comprimidos, bem como interferon com ou sem ribavirina e tiver efeitos secundários, informe o seu médico.

Alterações na gordura corporal

Alterações na gordura corporal se desenvolvem em alguns pacientes que tomam medicamentos anti-HIV. Essas alterações podem incluir um aumento da quantidade de gordura na parte superior das costas e pescoço ("corcova de búfalo"), nos seios e ao redor do tronco. A perda de gordura das pernas, braços e rosto também pode acontecer. A causa e os efeitos de saúde a longo prazo dessas alterações de gordura não são conhecidos.

Se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves, pare de tomar esta combinação de lamivudina e zidovudina e procure atendimento médico de emergência ou notifique seu médico imediatamente:

uma reação alérgica (dificuldade em respirar; fechamento da garganta; inchaço dos lábios, língua ou face; ou urticária);
dor ou fraqueza muscular; ou
neuropatia periférica (lesão do nervo), que pode causar dormência, formigamento ou dor.

Outros efeitos colaterais menos graves podem ser mais prováveis de ocorrer.

- náusea leve, vômito, diarreia ou diminuição do apetite; uma dor
- de cabeça;
- tontura;
- depressão/ansiedade
- mialgia
- febre
- insônia

Outros efeitos colaterais além dos listados aqui também podem ocorrer. Converse com seu médico sobre qualquer efeito colateral que pareça incomum ou que seja especialmente incômodo.

O efavirenz pode causar

Os eventos adversos mais significativos observados em pacientes tratados com efavirenz são sintomas do sistema nervoso, sintomas psiquiátricos graves e erupção cutânea.

Sintomas do sistema nervoso: tontura, insônia, concentração prejudicada, sonolência, sonhos anormais, euforia, confusão, agitação, amnésia, alucinações, estupor, pensamento anormal e despersonalização.

Problemas psiquiátricos graves: Um pequeno número de pacientes apresenta depressão grave, pensamentos estranhos ou comportamento raivoso enquanto toma efavirenz. Alguns pacientes têm pensamentos de suicídio e alguns realmente cometeram suicídio. Esses problemas tendem a ocorrer com mais frequência em pacientes que tiveram doença mental. Contacte o seu médico imediatamente se pensa que está a ter estes sintomas psiquiátricos, para que o seu médico possa decidir se deve continuar a tomar efavirenz.

Alterações na gordura corporal

Alterações na gordura corporal se desenvolvem em alguns pacientes que tomam medicamentos anti-HIV. Essas alterações podem incluir um aumento da quantidade de gordura na parte superior das costas e pescoço ("corcova de búfalo"), nos seios e ao redor do tronco. A perda de gordura das pernas, braços e rosto também pode acontecer. A causa e os efeitos de saúde a longo prazo dessas alterações de gordura não são conhecidos.

Efeitos colaterais comuns:Muitos pacientes apresentam tontura, dificuldade para dormir, sonolência, dificuldade de concentração e/ou sonhos incomuns durante o tratamento com efavirenz. Estes efeitos secundários podem ser reduzidos se tomar efavirenz ao deitar com o estômago vazio. Eles também tendem a desaparecer depois de tomar o medicamento por algumas semanas. Se você tiver esses efeitos colaterais comuns, como tontura, isso não significa que também terá problemas psiquiátricos graves, como depressão grave, pensamentos estranhos ou comportamento raivoso. Informe imediatamente o seu médico se algum destes efeitos secundários persistir ou se o incomodar. É possível que esses sintomas sejam mais graves se o efavirenz for usado com álcool ou drogas que alteram o humor (de rua).

Se estiver tonto, tiver problemas de concentração ou sonolência, evite atividades que possam ser perigosas, como dirigir ou operar máquinas.

A erupção cutânea é comum. As erupções geralmente desaparecem sem qualquer alteração no tratamento. Em um pequeno número de pacientes, a erupção cutânea pode ser grave. Se você desenvolver uma erupção cutânea, ligue para o seu médico imediatamente. A erupção pode ser um problema sério em algumas crianças. Informe o médico do seu filho imediatamente se notar erupção cutânea ou quaisquer outros efeitos colaterais enquanto seu filho estiver em tratamento com efavirenz.

Outros efeitos colaterais comuns incluem cansaço, dores de estômago, vômitos e diarreia. Informe o seu médico ou profissional de saúde se notar quaisquer efeitos secundários enquanto estiver a tomar efavirenz.

Contacte o seu médico antes de interromper o efavirenz devido a efeitos secundários ou por qualquer outro motivo.

Estes não são os únicos efeitos colaterais possíveis com o uso de efavirenz. Peça ao seu médico ou farmacêutico uma lista mais completa dos efeitos secundários do efavirenz e de todos os medicamentos que irá tomar.

O que são comprimidos de Lamivudina/Zidovudina co-embalados com comprimidos de Efavirenz?

Os comprimidos de Lamivudina/Zidovudina são uma combinação de dois medicamentos, lamivudina e zidovudina. Tanto a lamivudina quanto a zidovudina são um tipo de medicamento anti-HIV chamado “inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (NRTI). Efavirenz Tablets é um tipo de medicamento anti-HIV chamado “inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI). Estes são medicamentos prescritos usados para tratar o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1), o vírus que causa a AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). Os NNRTIs não são usados no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 2 (HIV-2).

Como funciona a Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz

Comprimidos?

Quando usada em conjunto, a combinação de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos em conjunto com Efavirenz Comprimidos pode ajudar a diminuir a quantidade de HIV no seu sangue (chamada “carga viral”) e aumentar a contagem de células CD4 (T). A infecção pelo HIV destrói as células CD4 (T), que são importantes para o sistema imunológico. O sistema imunológico ajuda a combater a infecção. Reduzir a quantidade de HIV e aumentar a contagem de células CD4 (T) pode melhorar seu sistema imunológico e pode reduzir o risco de morte ou infecções que podem ocorrer quando seu sistema imunológico está fraco.

Os comprimidos de Lamivudina/Zidovudina combinados com os comprimidos de Efavirenz curam o HIV ou a AIDS?

Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos não curam a infecção pelo HIV ou AIDS. Não sabemos se Lamivudina/Zidovudina Comprimidos em conjunto com Efavirenz Comprimidos o ajudará a viver mais tempo ou a ter menos problemas médicos que as pessoas contraem com HIV ou AIDS, como outras infecções. Continue a consultar o seu médico regularmente e relate quaisquer problemas médicos que ocorram.

Os comprimidos de Lamivudina/Zidovudina combinados com os comprimidos de Efavirenz reduzem o risco de transmissão do HIV a outras pessoas?

Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos não reduzem o risco de transmissão do HIV a outras pessoas através do contato sexual, compartilhamento de agulhas,

ou ser exposto ao seu sangue. Para sua saúde e a saúde de outras pessoas, é importante sempre praticar sexo seguro usando preservativo de látex ou poliuretano ou outro método de barreira para diminuir a chance de contato sexual com sêmen, secreções vaginais ou sangue. Nunca reutilize ou compartilhe agulhas sujas.

Pergunte ao seu médico se tiver alguma dúvida sobre como prevenir a transmissão do HIV a outras pessoas.

Quem não deve tomar Lamivudina/Zidovudina Comprimidos Co-embalados com Efavirenz

Comprimidos?

Juntamente com o seu médico, você precisa decidir se tomar Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos é adequado para você.

Não tome Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos se você:

- são alérgicos a qualquer um dos ingredientes, incluindo os ingredientes ativos lamivudina, zidovudina e efavirenz, e os ingredientes inativos (ver **Ingredientes inativos** no final deste folheto). Informe o seu médico ou farmacêutico se pensa que teve uma reação alérgica a qualquer um destes ingredientes.
- tomar certos medicamentos (ver **Posso tomar outros medicamentos?** para uma lista de medicamentos.) porque você pode experimentar efeitos colaterais graves.
- têm menos de 12 anos ou pesam menos de 88 libras (40kg).

Também não reinicie esses medicamentos depois de se recuperar dos efeitos colaterais desses medicamentos, como problemas psiquiátricos graves, acidose lática ou problemas hepáticos ou reações cutâneas que ocorreram quando você tomou esses medicamentos sem o conselho do seu médico.

O que devo dizer ao meu médico antes de tomar esses medicamentos?

Antes de tomar os comprimidos de lamivudina/zidovudina co-embalados com efavirenz, informe o seu médico se:

- o tem doença renal ou está em diálise;
- o tem doença hepática ou teve hepatite (inflamação do fígado); já teve
- o doença mental ou está usando drogas ou álcool; tem problemas de pele,
- o como erupção cutânea;
- o já teve convulsões ou está tomando remédios para convulsões (por exemplo, fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital). Seu médico pode querer verificar os níveis de drogas no sangue de tempos em tempos;
- o está grávida, planejando engravidar ou está amamentando.

Como devo tomar Lamivudina/Zidovudina Comprimidos juntamente com Efavirenz

Comprimidos? Como devo armazená-los?

- Deve tomar Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos com o estômago vazio, de preferência ao deitar.
- Tomar Efavirenz Comprimidos com alimentos aumenta a quantidade de medicamento no seu corpo, o que pode aumentar a frequência dos efeitos colaterais.
- Tomar os comprimidos de Efavirenz na hora de dormir pode tornar alguns efeitos colaterais menos incômodos.

Adultos e Adolescentes

A dose oral recomendada para adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg (88 libras) é:

- Um comprimido de Lamivudina/Zidovudina (150 mg/ 300 mg) tomado duas vezes ao dia. Os comprimidos de Lamivudina/Zidovudina devem ser tomados a cada 12 horas com o estômago vazio E
- um comprimido de Efavirenz (600 mg) tomado uma vez por dia com o estômago vazio, ao deitar.

Pediatria

Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos não são recomendados para pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade ou aqueles que pesam menos de 40 kg (88 libras).

Armazenar os comprimidos de Lamivudina/Zidovudina juntos com os comprimidos de Efavirenz à temperatura ambiente, entre 20° e 25° C (68° a 77° F). Deite fora os medicamentos que já não são necessários ou estão fora do prazo de validade. Mantenha todos os medicamentos longe de crianças e animais de estimação. **NÃO** guarde esses medicamentos em um local úmido, como um armário de remédios do banheiro ou perto da pia da cozinha.

O que acontece se eu perder uma dose?

Não deixe de tomar nenhuma dose de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos junto com Efavirenz Comprimidos. Se você esquecer de tomar esses medicamentos, tome-os o mais rápido possível. Se estiver quase na hora da próxima dose, pule a dose esquecida e continue seu esquema posológico regular. Não duplique a próxima dose.

O que devo fazer se alguém tiver tomado uma sobredosagem de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos?

Se suspeitar que você ou outra pessoa tomou uma sobredosagem de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos, procure ajuda médica imediatamente. Entre em contato com um médico ou um centro de controle de envenenamento.

Posso tomar outros medicamentos com Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos?

Outros medicamentos podem interagir com esses medicamentos, resultando em diminuição da eficácia e/ou efeitos colaterais. Fale com o seu médico e farmacêutico antes de tomar qualquer outro medicamento prescrito ou de venda livre, incluindo vitaminas, minerais e produtos à base de plantas, incluindo hipericão (*hypericum perforatum*), durante o tratamento. Por vezes, podem ocorrer efeitos secundários graves se tomar Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos com certos medicamentos.

Não tome Epivir®(Lamivudina, 3TC), Retrovir®(Zidovudina, AZT, ZDV, azidotimidina), Combivir®(lamivudina e zidovudina), Epzicom®(sulfato de abacavir e lamivudina), Trizivir®(sulfato de abacavir, lamivudina e zidovudina) ou Sustiva®

(efavirenz) enquanto estiver a tomar Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz

Comprimidos. Alguns destes medicamentos já se encontram em comprimidos de Lamivudina/Zidovudina embalados juntamente com comprimidos de Efavirenz.

Os seguintes medicamentos devem ser evitados quando estiver a tomar a combinação de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos:

Trimetoprim (TMP) 160 mg/sulfametoxazol (SMX) 800 mg pode aumentar os níveis de lamivudina no sangue

Zalcitabina- pode interferir com a ação da lamivudina.

A coadministração de ganciclovir, interferon-alfa e outros agentes supressores da medula óssea ou anticancerígenos pode aumentar a toxicidade hematológica da zidovudina.

O uso de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos juntamente com estavudina deve ser evitado, pois a estavudina pode interferir na ação da zidovudina. Da mesma forma, a doxorrubicina ou a ribavirina devem ser evitadas, pois esses medicamentos também podem interferir na ação da zidovudina.

Use com regimes baseados em interferon e ribavirina. O agravamento da doença hepática (às vezes resultando em morte) ocorreu em pacientes infectados com infecção por HIV-1 e infecção por hepatite C que estão tomando medicamentos anti-HIV e também estão sendo tratados para hepatite C com interferon com ou sem ribavirina. Se estiver a tomar Lamivudina + Zidovudina Comprimidos, bem como interferão com ou sem ribavirina e tiver efeitos secundários, informe o seu médico.

Comprimidos de Efavirenz:

Os seguintes medicamentos podem causar efeitos colaterais graves e com risco de vida quando tomados com efavirenz. Você **deve não** tomar algum destes medicamentos enquanto estiver a tomar efavirenz:

- Hismanal®(astemizol)
- Vascor®(bepiridil)
- Propulsida®(cisaprida)
- Versado®(midazolam)
- Ora®(pimozida)
- Halcion®(triazolam)
- Medicamentos ergot (por exemplo, Wigraine®e Cafergot®)

O seguinte medicamento **deve não** ser tomado com efavirenz, pois pode perder seu efeito ou aumentar a chance de ter efeitos colaterais do efavirenz:

- Vfend®(voriconazol). Algumas doses de voriconazol podem ser tomadas ao mesmo tempo com uma dose menor de efavirenz, mas você deve consultar seu médico primeiro.
- Erva de São João (Hypericum perforatum)

Os seguintes medicamentos podem precisar ser substituídos por outro medicamento quando tomados com efavirenz:

- Fortovase®, Invirase®(saquinavir)
- Biaxina®(claritromicina)
- Carbatrol®, Tegretol®(carbamazepina)
- Sporanox®(itraconazol)

Os seguintes medicamentos podem exigir uma alteração na dose de Efavirenz ou do outro medicamento:

- Bloqueadores dos canais de cálcio, como Cardizem®ou Tiazac®(diltiazem), Covera HS®ou Isoptina SR®(verapamil) e outros.
- Os medicamentos para baixar o colesterol Lipitor®(atorvastatina), PRAVACOL® (pravastatina) e Zocor®(sinvastatina).
- Crixivan®(indinavir)
- Kaletra®(lopinavir/ritonavir)
- Metadona
- Micobutina®(rifabutina)
- REYATAZ®(sulfato de atazanavir). Se estiver a tomar Efavirenz e REYATAZ, também deve tomar Norvir®(ritonavir).
- Rifadin®(rifampicina) ou os medicamentos contendo rifampicina Rifamato®e Rifater®.
- Zoloft®(sertralina)

Estes não são todos os medicamentos que podem causar problemas se tomar efavirenz. Certifique-se de informar o seu médico ou farmacêutico sobre quaisquer outros medicamentos, vitaminas, suplementos ou preparações à base de plantas que esteja tomando.

E quanto à gravidez e amamentação (amamentação)?

As mulheres que tomam Lamivudina/Zidovudina Comprimidos juntamente com Efavirenz Comprimidos não devem engravidar. Defeitos congênitos graves foram observados na prole de animais e mulheres tratadas com efavirenz durante a gravidez. Não se sabe se o efavirenz causou esses defeitos. **Informe o seu médico imediatamente se estiver grávida.** Fale também com o seu médico se quiser engravidar.

As mulheres não devem confiar apenas no controle de natalidade à base de hormônios, como pílulas, injeções, adesivos ou implantes, porque os comprimidos de Efavirenz podem tornar esses contraceptivos ineficazes. As mulheres devem usar uma forma confiável de contração de barreira, como preservativo ou diafragma, mesmo que também usem outros métodos de controle de natalidade.

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam que mães com HIV **não** amamentam porque podem passar o HIV através do leite para o bebê. Portanto, não amamente um bebê enquanto estiver tomando Lamivudina/Zidovudina Comprimidos junto com Efavirenz Comprimidos. Além disso, o efavirenz pode passar pelo leite materno e causar sérios danos ao bebê. Fale com o seu médico se estiver a amamentar. Você pode precisar parar de amamentar ou usar um medicamento diferente.

Informação geral

Não use esses medicamentos para uma condição para a qual não foi prescrito. Não dê esses medicamentos a outras pessoas, mesmo que tenham a mesma condição que você. Pode prejudicá-los.

Esta Informação da Embalagem do Paciente resume as informações mais importantes sobre Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos. Se tiver dúvidas ou preocupações, ou se pretender mais informações sobre Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz, o seu médico ou farmacêutico têm as informações de prescrição completas nas quais este folheto se baseia. Você pode querer lê-lo e discuti-lo com seu médico ou outro profissional de saúde. Lembre-se, nenhum resumo escrito pode substituir uma discussão cuidadosa com seu médico.

Quais são os ingredientes de Lamivudina/Zidovudina Comprimidos co-embalados com Efavirenz Comprimidos?

Ingredientes ativos: lamivudina, zidovudina e efavirenz.

Ingredientes inativos:

Comprimidos de lamivudina/zidovudina: Os ingredientes inativos do comprimido de lamivudina/zidovudina incluem celulose microcristalina, glicolato de amido sódico, povidona, dióxido de silício coloidal, talco, estearato de magnésio, cor Opadry white (Y-1-7000), água purificada e álcool isopropílico. Opadry branco contém hidroxipropilmetilcelulose 2910/hipromelose 5cP, dióxido de titânio, polietilenoglicol 400 (Macrogol).

Comprimidos de Efavirenz: Os ingredientes inativos do comprimido de efavirenz incluem croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina e lauril sulfato de sódio. O revestimento de filme contém Opadry® Marrom. Opadry® Brown contém HPMC 2910/Hipromelose, dióxido de titânio, macrogol/PEG 400, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

Para mais informações contate

Strides Arcolab Ltda

Bilekahalli, Op. IIMB

Estrada Bannerghatta,

Bangalore-560076, Índia

Biaxin é uma marca registrada dos Laboratórios Abbott. Diflucan é uma marca registrada da Pfizer, Inc. Mycobutin é uma marca registrada da Pharmacia & Upjohn Company. REYATAZ® é uma marca registrada da Bristol-Myers Squibb Company.

Outras marcas listadas são marcas registradas de seus respectivos proprietários.