



TENOFOVIR DESOPROXILA (FUMARATO) + LAMIVUDINA

Cassandra Aires da Cruz



1. APRESENTAÇÕES PADRONIZADAS E ACESSO¹

MSE33485 - Tenofovir desoproxila (fumarato) 300 mg + lamivudina 300 mg – HIV - Policlínicas, Farmácia Escola HUB e Hospital Dia.

2. CLASSE TERAPÊUTICA³

Antivirais de ação direta.

3. INDICAÇÕES^{2,3}

A terapia com antirretrovirais (TARV) é indicada para o tratamento de infecção pelo HIV-1.

3.1 PROTOCOLO SES

Não se aplica.

3.2 PROTOCOLO MS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, 2018.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, 2019

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais, 2021.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais, 2019.

4. CONTRAINDICAÇÕES^{3,4}

Este medicamento é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

Além dessas, também é contraindicado coadministração com outros medicamentos que contenham lamivudina ou tenofovir. Em razão das semelhanças entre entricitabina e lamivudina, fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina também não deve ser coadministrado com produtos que contenham entricitabina. Além disso, fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não deve ser utilizado em combinação com o adefovir

dipivoxil. Não é recomendado a administração em conjunto de zalcitabina e a lamivudina, pois existe interação entre as duas substâncias.

Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência renal, já que não é possível ajuste de dose.

5. ADMINISTRAÇÃO E USO^{3,4}

5.1 VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral (VO).

5.2 MODO DE USO

Deve ser administrado com ou sem a presença de alimentos.

5.3 CARACTERÍSTICAS DA FORMULAÇÃO

5.3.1 DISSOLUÇÃO OU COMPATIBILIDADE

Não se aplica.

5.3.2 TECNOLOGIAS DA FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

5.3.3 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E ORGANOLÉPICAS

É um comprimido revestido de cor branca a quase branca, oblongo e liso, sem odor característico.

5.4 DOSAGENS

5.4.1 DOSE MÁXIMA

Tenofovir: Existem limitados estudos clínicos com doses superiores à dose terapêutica, onde não foram relatadas reações adversas graves. Porém, os efeitos de doses superiores a 600 mg são desconhecidos. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto à evidência de toxicidade e tratamento de apoio padrão fornecido, conforme necessidade. Após uma dose única de 300 mg de tenofovir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu cerca de 10% da dose administrada.

Lamivudina: Caso relatado de adulto que ingeriu 6 g de lamivudina sem efeitos adversos graves, portanto faz-se necessário monitoramento e tratamentos de apoio, caso ocorra uma ingesta de dose fora da padronizada no tratamento.

5.4.2 TITULAÇÃO DE DOSE E DESMAME

Não se aplica.

5.5 RECOMENDAÇÕES DE SEGURANÇA

Não se aplica.

6. FARMACOLOGIA CLINICAMENTE RELEVANTE^{1,3,4}

6.1 FARMACODINÂMICA

6.1.1 MECANISMO DE AÇÃO

A lamivudina e o fumarato de tenofovir disoproxila são inibidores da transcriptase reversa do HIV-1. A lamivudina, um análogo sintético do nucleosídeo, é fosforilada intracelularmente a 5'-trifosfato, trifosfato de lamivudina (3TC-TP), que incorporada à cadeia de DNA, inibe a transcriptase reversa. Tenofovir disoproxila, um diéster de fosfato de nucleosídeo análogo de monofosfato de adenosina, sofre hidrólise e fosforilação para formar difosfato de tenofovir. O difosfato de tenofovir compete com a desoxiadenosina 5'-fosfato, é incorporado na cadeia de DNA e, portanto, inibindo a transcriptase reversa.

6.1.2 INÍCIO DA AÇÃO

Não se aplica.

6.2 FARMACOCINÉTICA

6.2.1 ABSORÇÃO

- **BIODISPONIBILIDADE**

Tenofovir: aproximadamente 25% em jejum; aumenta para aproximadamente 40% com refeição rica em gordura.

Lamivudina:

- **PICO DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA**

Tenofovir:

Em jejum o pico é atingido em 36 a 84 minutos; com refeição rica em gordura, 96 a 144 minutos.

Lamivudina:

Em jejum o pico é atingido em 54 minutos; com refeição, 192 minutos.

6.2.2 DISTRIBUIÇÃO

- **LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS**

A ligação a proteínas da lamivudina é de menos de 36%, enquanto a ligação do tenofovir é de menos de 0,7%.

- **SOLUBILIDADE**

A lamivudina, de acordo com estudos limitados, penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). O tenofovir apresenta tendência à lipofilicidade e distribuição aos tecidos.

6.2.3 METABOLISMO

Tenofovir desoproxila sofrem hidrólise intracelular e fosforilação até se transformar em difosfato de tenofovir, enquanto a lamivudina é substrato das enzimas MATE1, MATE2-K, OCT2, P-glicoproteína e BCRP.

6.2.4 ELIMINAÇÃO

- **MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO**

Tenofovir apresenta uma meia vida de eliminação de aproximadamente 17 horas, enquanto a lamivudina trifosfato intracelular, possui uma meia vida de 16 a 19 horas na célula, e de 5 a 7 horas no plasma. O tenofovir e a lamivudina são excretados pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa.

7. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS^{3,4}

7.1 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X MEDICAMENTO

- ❖ Didanosina: risco de toxicidade por aumento das concentrações plasmáticas da didanosina, podendo causar neuropatia, diarreia, pancreatite, acidose láctica grave. Suspender o uso da em caso sinais ou sintomas de pancreatite, hiperlactatemia sintomática ou acidose láctica;
- ❖ Lopinavir: aumento da concentração do tenofovir. Acompanhar os pacientes para o aparecimento de sinais e sintomas de toxicidade, incluindo hepática ou renal;
- ❖ Ritonavir: aumento da biodisponibilidade do tenofovir. Monitorar os marcadores de integridade óssea e das concentrações séricas das aminotransferases. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de toxicidade hepática ou renal;
- ❖ Agentes antivirais para hepatite C, como ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir podem aumentar a concentração de tenofovir. Monitorar reações associadas ao tenofovir;
- ❖ O uso concomitante de atazanavir e tenofovir pode resultar na diminuição das concentrações, exposição ao atazanavir e/ou aumento das concentrações de tenofovir;
- ❖ Drogas que afetam a função renal, como aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, aminoglicosídeos (ex.: gentamicina) e altas doses ou diversos AINES, aumentam a concentração de fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina;
- ❖ O uso concomitante de tenofovir e AINEs pode resultar em risco aumentado de injúria renal aguda;
- ❖ Inibidores dos transportadores de cátions: devido a sua eliminação da lamivudina por secreção catiônica orgânica ativa, a interação com sulfametoxazol + trimetoprima pode aumentar o efeito/toxicidade da lamivudina. Monitorar função renal;
- ❖ Entricitabina e zalcitabina: através da inibição da fosforilação intracelular pode causar diminuição dos efeitos terapêuticos de lamivudina;
- ❖ Sorbitol: diminuição dos efeitos terapêuticos do sorbitol. Evitar o uso concomitante;
- ❖ O uso concomitante de orlistat e antirretrovirais pode resultar na perda do controle virológico, a interação medicamentosa é importante;
- ❖ Zidovudina: o uso concomitante de ziduvudina com lamivudina, aumenta as concentrações de ziduvudina, não exercendo efeitos sobre a farmacocinética da lamivudina;

❖ O uso concomitante do fitoterápico *Equisetum arvense* (cavalinha) e tenofovir + lamivudina pode resultar na redução da eficácia do tenofovir + lamivudina e em cargas virais de RNA do HIV aumentadas;

7.2 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X ALIMENTO

Pode ser usado com ou sem alimentos, porém a administração com alimentos pode retardar em cerca de 1 hora o tempo para atingir a concentração máxima.

7.3 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X EXAMES LABORATORIAIS

Colesterol em jejum, creatina quinase, amilase sérica, AST, ALT, hematúria, neutrófilos e triglicérides em jejum são exames que podem apresentar alterações laboratoriais.

8. EFEITOS ADVERSOS⁴

8.1 GRAVES

Este medicamento pode causar:

- ❖ Metabólico endócrino: acidose láctica;
- ❖ Gastrointestinal: pancreatite;
- ❖ Hepática: hepatite B, exacerbação, hepatomegalia grave com esteatose;
- ❖ Imunológico: síndrome de reconstituição imunológica, reação alérgica;
- ❖ Musculoesquelético: osteomalacia;
- ❖ Renal: injúria renal aguda.

Além desses, também são relatados fraqueza muscular, anemia, linfadenopatia, urticária, elevação da CPK, rabdomiólise e alopecia.

8.2 COMUNS

Este medicamento pode causar:

- ❖ Dermatológico: erupção cutânea;
- ❖ Gastrointestinal: diarreia dor abdominal, aumento da amilase;
- ❖ Neurológico: cefaléia;
- ❖ Psiquiátrico: depressão;
- ❖ Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dispneia;
- ❖ Corpo como um todo: redistribuição/acúmulo de gordura corporal;
- ❖ Endócrino e metabólico: hiperglicemia e hiperdislipidemia;
- ❖ Outros: Dor.

Além desses, também são relatados hipofosfatemia, vertigem, tontura e náuseas, ansiedade e febre.

9. AJUSTES DE DOSE³

9.1. INJURIA RENAL

9.1.1 ADULTO E IDOSO

Depuração de creatinina ≥ 50 mL/min: não é necessário ajuste de dose, porém deve-se monitorar a depuração de creatinina e fósforo sérico dos pacientes.

Depuração de creatinina < 50 mL/min, não há ajuste de dose por ser um comprimido de dose fixa. Sugere-se o uso de medicamentos não combinados na mesma formulação.

9.1.2 CRIANÇA E NEONATO

Não se aplica.

9.1.3 HEMODIÁLISE

Não é recomendado o uso de fármacos combinados na mesma apresentação.

9.2. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

9.2.1 ADULTO E IDOSO

Não necessita ajuste de dose.

9.2.2 CRIANÇA E NEONATO

Não se aplica.

10. PRECAUÇÕES^{1,5}

10.1 CUIDADOS NA GRAVIDEZ

A associação tenofovir/lamivudina (TDF/3TC) é a preferencial nas gestantes infectadas pelo HIV, pois possui facilidade posológica (dose única diária), além de um perfil favorável em relação à lipotrofia e à toxicidade hematológica, ambas associadas à zidovudina (AZT). Dados sobre o uso do TDF durante o primeiro trimestre de gestação não demonstraram aumento em defeitos congênitos em comparação com a população geral. Além disso, esse ARV foi bem tolerado durante a gestação.

10.2 CUIDADOS NA AMAMENTAÇÃO

As mães devem ser orientadas a não amamentar devido aos riscos de transmissão vertical de HIV e o potencial para reações adversas graves em lactentes.

10.3 CUIDADOS NA CRIANÇA

Não apresenta segurança e eficácia em pacientes pediátricos menores de 18 anos.

10.4 CUIDADOS NO IDOSO

Devido as funções hepática, renal ou cardíaca e existência de outras comorbidades, deve-se ter cautela na administração do fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina em idosos.

11. CONSERVAÇÃO E ARMAZENAMENTO¹

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

12. PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO^{6,7}

12.1 PRESCRIÇÃO

12.1.1 RECEITUÁRIO

❖ Formulário de Solicitação de Tratamento, preconizado pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, devidamente preenchido e assinado pelo médico responsável Programa DST/AIDS.

❖ Profilaxia Pós-Exposição ao HIV: como forma de profilaxia para o risco de infecção para o HIV, é considerada como urgência médica e a profilaxia deve iniciar o mais breve possível, entre as duas primeiras horas e no máximo até 72 após a exposição. Com duração de 28 dias, o paciente necessita de acompanhamento pela equipe de saúde.

12.1.2 QUANTIDADE POR RECEITA

Não se aplica.

12.1.3 LIMITE POR PRESCRIÇÃO

Tratamento para no máximo 90 dias.

12.1.4 VALIDADE

Até 180 dias.

12.2 DISPENSAÇÃO

A dispensação dar-se-á nas farmácias da atenção secundária, no âmbito da SES/DF, após apresentação do Documento de Identificação com foto, Cartão Nacional de Saúde (CNS) e Formulário de Solicitação de Medicamento:

- ❖ Farmácia Escola do Hospital Universitário de Brasília - HUB;
- ❖ Hospital Dia;
- ❖ Policlínica de Taguatinga;
- ❖ Policlínica de Ceilândia;
- ❖ Policlínica do Gama;
- ❖ Policlínica de Planaltina;
- ❖ Policlínica do Lago sul.

13. ORIENTAÇÕES AO PACIENTE¹

- ❖ Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.
- ❖ Este medicamento contém lactose.

14. ORIENTAÇÃO AO PROFISSIONAL DE SAÚDE¹

- ❖ Testar pacientes com HIV quanto à presença do vírus da hepatite B antes de iniciar a terapia com fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina;
- ❖ Considerar suplementação de cálcio e vitamina D.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Relação de Medicamentos do Distrito Federal 2021 - REME/DF - versão para profissionais de saúde [Internet]. Brasília: 1ª

edição [Citado em 17 Mar. 2021]. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/remedf/>

2 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolos clínicos e manuais [internet] Brasília [Citado 19 Nov. 2020] Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>

3 - MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Ciência e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2ª ed. [Internet] Brasília [citado em 19 Nov. 2020] Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf

4 - Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina [Bula]. Rio de Janeiro – RJ: Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), 2018. [Citado em 19 Nov. 2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>

5 - Micromedex 2.0 [Internet]. Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate [Citado em 01 Dez. 2020]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/>

6 - Secretaria de Saúde do Distrito Federal. DST/AIDS. [Internet] Brasília. [citado em 3 dez. 2020] Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/medicamentos-dst-aids/>

7 - MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Nota informativa nº 75, de 2016/DDAHV/SVS/MS [Internet] Brasília. [citado em 3 dez. 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-752016-ddahv-svs-ms>

Farmacêutica	Nome	Matrícula	Data
Elaboração	Cassandra Aires da Cruz	Farmacêutica	04/12/2020
Revisão	Antônio Marco Santanna Souza	Farmacêutico	06/04/2021
Aprovação	Walleska Fidelis Gomes Borges	Diretora de Assistência Farmacêutica	12/07/2021
Atualização			