

Kivexa

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

600mg+300mg

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Kivexa®

sulfato de abacavir + lamivudina

APRESENTAÇÕES

Kivexa® comprimidos revestidos em forma de cápsula, que contém 600 mg de abacavir e 300 mg de lamivudina, é apresentado em embalagem com 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Kivexa®** contém:

abacavir 600 mg (equivalente a 702 mg de sulfato de abacavir)

lamivudina 300 mg

excipientes*q.s.p. 1 comprimido

* celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, opadry laranja YS-1-13065-A (hipromelose, dióxido de titânio, polietilenoglicol, polisorbato 80, amarelo crepusculo), água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kivexa® é uma combinação de dois análogos de nucleosídeos (abacavir e lamivudina). É indicado na terapia antirretroviral combinada contra a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adultos e crianças a partir de 12 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

O abacavir e a lamivudina foram usados como componentes de terapia antirretroviral combinada tanto em pacientes que nunca haviam recebido essa medicação quanto naqueles que já a haviam recebido. A terapia combinada incluiu outros agentes antirretrovirais da mesma classe ou de classes diferentes, como inibidores da protease (IPs) e inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs). Demonstrou-se que abacavir e lamivudina como componentes do comprimido de **Kivexa®** são bioequivalentes a abacavir e lamivudina em administração separada (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas). A eficácia clínica da terapia antirretroviral combinada que contém abacavir mais lamivudina, administrada uma ou duas vezes por dia, foi confirmada nos estudos descritos a seguir.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado (CNA30024), 654 pacientes infectados por HIV nunca antes submetidos a terapia antirretroviral foram randomizados para receber abacavir, 300 mg duas vezes por dia, ou zidovudina, 300 mg duas vezes por dia, ambos combinados com lamivudina, 150 mg duas vezes por dia, e efavirenz, 600 mg uma vez por dia. A duração do tratamento duplo-cego foi de pelo menos 48 semanas.

Na população com intenção de tratar, 70% dos pacientes do grupo de abacavir, em comparação com 69% dos pacientes do grupo de zidovudina, atingiram resposta virológica representada por níveis plasmáticos de RNA do HIV-1 inferiores ou iguais a 50 cópias/mL na semana 48. Os pacientes foram estratificados no início do estudo com base em níveis plasmáticos de RNA do HIV-1 inferiores ou iguais a 100.000 cópias/mL ou superiores a 100.000 cópias/mL. Demonstrou-se que o grupo de abacavir é não inferior em comparação com o grupo de zidovudina nos subgrupos de carga viral geral e do início do estudo. Esse estudo confirma a não inferioridade de um esquema que contenha abacavir mais lamivudina em comparação com um esquema usado mais amplamente, de zidovudina mais lamivudina.

O esquema de abacavir e lamivudina uma vez por dia foi investigado em um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado (CNA30021), com 770 adultos infectados por HIV que nunca haviam sido submetidos a terapia. Os pacientes foram randomizados para receber abacavir, 600 mg uma vez por dia ou 300 mg duas vezes por dia, em ambos os casos em combinação com lamivudina, 300 mg uma vez por dia, e efavirenz, 600 mg uma vez por dia. A estratificação dos pacientes no início do estudo baseou-se em níveis plasmáticos de RNA do HIV-1 inferiores ou iguais a 100.000 cópias/mL ou superiores a 100.000 cópias/mL. A duração do tratamento duplo-cego foi de pelo menos 48 semanas. Os resultados estão resumidos na tabela a seguir.

Tabela 01 - Resposta virológica baseada em níveis plasmáticos de RNA do HIV-1 <50 cópias/mL na semana 48 (população ITT exposta)

Populações	ABC uma vez por dia + 3 TC + EFV (N=384)	ABC duas vezes por dia + 3 TC + EFV (N=386)
Subgrupo por RNA no início do estudo		
≤100.000 cópias/mL	141/217 (65%)	145/217 (67%)
>100.000 cópias/mL	112/167 (67%)	116/169 (69%)
População total	253/384 (66%)	261/386 (68%)

ITT: intenção de tratar; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; EFV: efavirenz

Demonstrou-se que o grupo de abacavir uma vez por dia é não inferior em comparação com o grupo de duas vezes por dia nos subgrupos de carga viral no início do estudo. Conforme relatos, a incidência de eventos adversos foi similar nos dois grupos de tratamento.

Avaliou-se a análise genotípica de todos os indivíduos com falha virológica (confirmada por níveis de RNA do HIV maiores que 50 cópias/mL). Houve baixa incidência geral de falha virológica no grupo de tratamento de uma vez por dia e no de duas vezes (10% e 8%

respectivamente). Além disso, por motivos técnicos, a genotipagem se restringiu a amostras de RNA do HIV-1 superiores a 500 cópias/mL. Esses fatores resultaram em pequeno tamanho amostral. Portanto, não é possível tirar conclusões sólidas relativas às diferenças das mutações emergentes do tratamento entre os dois grupos. O resíduo de aminoácido 184 da transcriptase reversa foi uniformemente a posição mais frequente das mutações associadas à resistência a ITRNs (M184V ou M184I). A segunda mutação mais frequente foi L74V. As mutações Y115F e K65R se mostraram incomuns.

Antiretroviral Pregnancy Registry

O *Antiretroviral Pregnancy Registry* recebeu relatórios prospectivos de mais de 2.000 exposições ao abacavir durante a gravidez, que resultaram em bebês nascidos com vida. Isso consiste em mais de 800 exposições durante o primeiro trimestre, mais de 1.100 exposições durante o segundo/terceiro trimestre, sendo o número de nascimentos com deficiências congênitas de 27 e 32, respectivamente. A prevalência (IC 95%) das deficiências congênitas no primeiro trimestre foi de 3,1 % (2,0 - 4,4 %) e no segundo/terceiro trimestre foi de 2,7 % (1,9 - 3,9%). Dentre as grávidas da população de referência, a taxa de base das deficiências congênitas foi de 2,7%. Não houve associação entre o abacavir e o número geral de deficiências congênitas observadas nos registros (*Pregnancy Registry*) do abacavir.

O *Antiretroviral Pregnancy Registry* tem recebido relatos de mais de 11.000 exposições a lamivudina durante a gravidez, resultando em nascimento. Isso consiste em mais de 4.200 exposições durante o primeiro trimestre, mais de 6.900 exposições durante o segundo/terceiro trimestre e incluiu 135 e 198 deficiências congênitas, respectivamente. A prevalência (IC 95%) de deficiências no primeiro trimestre foi de 3,2% (2,6 - 3,7 %) e no segundo/terceiro trimestre foi de 2,8% (2,4 - 3,2 %). Dentre as grávidas da população de referência, a taxa de base das deficiências congênitas foi de 2,7%. O *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostra nenhum aumento do risco de deficiências congênitas graves para a lamivudina em comparação com a taxa de base.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs); código ATC: J05A R02.

Mecanismo de ação

O abacavir e a lamivudina são ITRNs, além de inibidores potentes e seletivos de HIV-1 e HIV-2. Tanto o abacavir quanto a lamivudina são metabolizados sequencialmente por quinases intracelulares no respectivo trifosfato (TP), que são metades ativas. Lamivudina-TP e carbovir-TP (a forma trifosfato ativa do abacavir) são substratos e inibidores competitivos da transcriptase reversa (RT) do HIV. Contudo, sua principal atividade antiviral se dá por meio da incorporação da forma monofosfato na cadeia do DNA viral, resultando em término dessa cadeia. Os trifosfatos de abacavir e de lamivudina têm significativamente menos afinidade pelas polimerases do DNA da célula hospedeira.

Em um estudo feito com 20 pacientes infectados por HIV que recebem 300 mg de abacavir duas vezes por dia, com a administração de apenas uma dose de 300 mg antes das 24 horas do período de amostragem, a média geométrica terminal de meia-vida de carbovir-TP intracelular em estado de equilíbrio foi de 20,6 horas em comparação com a média geométrica de meia-vida plasmática de abacavir nesse estudo, de 2,6 horas. As propriedades farmacocinéticas em estado de equilíbrio do abacavir 600 mg uma vez por dia foram comparadas às do abacavir 300 mg duas vezes por dia em um estudo cruzado com 27 pacientes infectados por HIV. As exposições intracelulares ao trifosfato de carbovir em células mononucleares de sangue periférico foram mais altas com o abacavir 600 mg uma vez por dia, com relação a $AUC_{24,ss}$ (32% maior), $C_{max, 24,ss}$ (99% maior) e níveis de vale (18% maiores), em comparação ao abacavir 300 mg duas vezes por dia. Entre os pacientes que recebem 300 mg de lamivudina uma vez por dia, a meia-vida terminal intracelular de lamivudina-TP se prolongou até 16 a 19 horas em comparação com a meia-vida plasmática da lamivudina, de 5 a 7 horas. As propriedades farmacocinéticas em estado de equilíbrio da lamivudina 300 mg uma vez por dia por sete dias em comparação às da lamivudina 150 mg duas vezes por dia por sete dias foram determinadas em um estudo cruzado com 60 voluntários saudáveis. As exposições intracelulares ao trifosfato de lamivudina em células mononucleares de sangue periférico foram similares com relação a $AUC_{24,ss}$ e $C_{max, 24,ss}$. Entretanto, os valores se mostraram menores em comparação ao regime de 150 mg duas vezes por dia. A variação entre indivíduos foi maior com as concentrações de trifosfato de lamivudina intracelular em comparação à variação entre os valores das concentrações plasmáticas da lamivudina. Esses dados apoiam o uso de 300 mg de lamivudina e de 600 mg de abacavir uma vez por dia no tratamento de pacientes infectados por HIV. Além disso, a eficácia e a segurança da administração diária dessa combinação foram demonstradas em um estudo clínico pivotal (CNA30021 [ver, em Resultados de Eficácia, o item Estudos Clínicos]).

Efeitos farmacodinâmicos

Em cultura de células, a atividade antiviral do abacavir não foi antagonizada quando em combinação com os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNs), didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina ou zidovudina; nem com o inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (ITRNN), nevirapina, ou com o inibidor de protease (IP), amprenavir. Não foram observados efeitos antagonistas *in vitro* da lamivudina com outros antirretrovirais (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina e zidovudina). A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma mudança do aminoácido M184V perto do local ativo da RT viral. Essa variante ocorre tanto *in vitro* quanto nos pacientes infectados por HIV-1 e submetidos a terapia antirretroviral que contém lamivudina. Os mutantes M184V apresentam grande redução de sensibilidade à lamivudina e mostram menor capacidade de replicação viral *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que os isolados de vírus resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a ela quando adquirem, simultaneamente, resistência à lamivudina. A relevância clínica desses achados, porém, ainda não está bem definida.

Os isolados de HIV-1 resistentes ao abacavir foram selecionados *in vitro* e estão associados a alterações genotípicas específicas da região do códon da RT (códon M184V, K65R, L74V e Y115F). A resistência viral ao abacavir desenvolve-se com relativa lentidão *in vitro* e *in vivo*, exigindo múltiplas mutações para atingir aumento de oito vezes o IC_{50} sobre o vírus do tipo selvagem, o que pode ser uma concentração clinicamente relevante. Os isolados resistentes ao abacavir também podem mostrar menor sensibilidade a lamivudina, zalcitabina, tenofovir, entricitabina e/ou didanosina, mas permanecem sensíveis à zidovudina e à estavudina.

A resistência cruzada entre abacavir ou lamivudina e antirretrovirais de outras classes, como inibidores da protease (IPs) ou inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (NNRTIs), não é provável. Demonstrou-se menor sensibilidade ao abacavir em

isolados clínicos de pacientes com replicação viral descontrolada que foram pré-tratados com outros inibidores análogos de nucleosídeos e são resistentes a eles.

Não há probabilidade de que os isolados clínicos com três ou mais mutações associadas a ITRNs sejam sensíveis ao abacavir. A resistência cruzada concedida pela RT M184V é limitada dentro da classe de inibidores análogos de nucleosídeos de agentes antirretrovirais. A zidovudina, a estavudina, o abacavir e o tenofovir mantêm suas atividades antirretrovirais contra o HIV-1 resistente à lamivudina que abriga apenas a mutação M184V.

Propriedades farmacocinéticas

Demonstrou-se que o comprimido de **Kivexa**® é bioequivalente ao abacavir e à lamivudina em administração isolada. Isso foi constatado em um estudo de bioequivalência cruzada de três vias – dose única de **Kivexa**® em jejum, contra dois comprimidos de 300 mg de abacavir mais dois comprimidos de 150 mg de lamivudina em jejum, comparado a **Kivexa**® administrado com uma refeição rica em gordura – em voluntários saudáveis (n=30).

Não houve, em jejum, diferença significativa de extensão de absorção, de acordo com a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) e a concentração máxima (C_{\max}) de cada componente. Também não se observou efeito clinicamente significativo do alimento sobre **Kivexa**®, seja na administração em estado de jejum, seja na pós-prandial. Esses resultados indicam que **Kivexa**® pode ser tomado com ou sem alimentos.

As propriedades farmacocinéticas da lamivudina e do abacavir são apresentadas abaixo.

Absorção

O abacavir e a lamivudina são bem absorvidos, de forma rápida, depois da administração oral. A biodisponibilidade absoluta, após uso oral, do abacavir é de 83% e da lamivudina é de 80% a 85%. O tempo médio até as concentrações séricas máximas (T_{\max}) é de cerca de 1,5 hora com abacavir e de 1,0 hora com lamivudina. Depois de uma única dose oral de 600 mg de abacavir, a C_{\max} média é de 4,26 µg/mL e a AUC_{∞} média é de 11,95 µg.h/mL. Após a administração de múltiplas doses orais de lamivudina 300 mg uma vez por dia durante sete dias, a C_{\max} média em estado de equilíbrio é de 2,04 µg/mL e a AUC_{24} média é de 8,87 µg.h/mL.

Distribuição

Estudos intravenosos com abacavir e lamivudina mostraram que o volume aparente médio de distribuição é de 0,8 e 1,3 L/kg respectivamente. Estudos de ligação de proteína plasmática *in vitro* indicam que o abacavir tem ligação de baixa a moderada (~49%) às proteínas do plasma humano em concentrações terapêuticas. A lamivudina apresenta farmacocinética linear na faixa de dose terapêutica e baixa ligação à proteína plasmática (menos de 36%). Isso indica baixa probabilidade de interações com outros produtos medicamentosos por meio do deslocamento da ligação à proteína plasmática.

Os dados mostram que o abacavir e a lamivudina penetram no sistema nervoso central (SNC) e atingem o líquido cerebrospinal (LCR). Ensaio feito com abacavir demonstram razão entre a AUC do LCR e a do plasma de 30% a 44%. Os valores observados das concentrações máximas são nove vezes maiores que o IC_{50} do abacavir, de 0,08 µg/mL ou de 0,26 µM quando o abacavir é administrado em comprimidos de 600 mg duas vezes por dia. A razão média das concentrações séricas/LCE da lamivudina, de 2 a 4 horas depois da administração oral, foi de cerca de 12%. A verdadeira extensão da penetração da lamivudina no SNC e sua relação com qualquer eficácia clínica são desconhecidas.

Metabolismo

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado, e menos de 2% da dose administrada é excretada por via renal de forma inalterada. As vias primárias de metabolismo no ser humano são a álcool desidrogenase e a glicuronidação para produzir ácido 5'-carboxílico e 5'-glicuronídeo, responsáveis pela metabolização de 66% da dose administrada. Esses metabólitos são excretados na urina.

O metabolismo da lamivudina é uma via menor de eliminação. A lamivudina é predominantemente depurada de forma inalterada por excreção renal. A probabilidade de interações metabólicas com a lamivudina é baixa devido à pequena extensão do metabolismo hepático (menos de 10%).

Eliminação

A meia-vida média do abacavir é de cerca de 1,5 hora. Depois de diversas doses orais de 300 mg duas vezes por dia, não há acúmulo significativo desse fármaco. A eliminação do abacavir se dá através do metabolismo hepático, com subsequente excreção de metabólitos, principalmente na urina. Os metabólitos e a droga inalterada são responsáveis pela eliminação de aproximadamente 83% da dose administrada de abacavir na urina. O restante é eliminado nas fezes.

Observou-se meia-vida de eliminação da lamivudina de 5 a 7 horas. O *clearance* sistêmico médio da lamivudina é de cerca de 0,32 L/h/kg, predominantemente por depuração renal (mais de 70%), através do sistema de transporte catiônico orgânico.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência hepática

Obtiveram-se dados farmacocinéticos sobre o uso isolado de abacavir e lamivudina. O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Sua farmacocinética foi estudada em pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação Child-Pugh de 5 a 6). Os resultados mostraram aumento médio de 1,89 vez da AUC do abacavir e de 1,58 vez de sua meia-vida. As AUCs dos metabólitos não foram modificadas pela hepatopatia. Contudo, seus índices de formação e eliminação diminuíram.

Uma redução de dose de abacavir será provavelmente necessária para os pacientes com insuficiência hepática leve. Uma preparação separada de abacavir deve, portanto, ser usada no tratamento desses indivíduos. Não se estudou a farmacocinética do abacavir em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Espera-se que as concentrações plasmáticas do abacavir variem e aumentem substancialmente nessa população. **Kivexa**® não é, portanto, recomendado para pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave.

Os dados obtidos sobre o uso da lamivudina em pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave mostram que sua farmacocinética não é afetada de forma expressiva por essa condição.

Insuficiência renal

Obtiveram-se dados farmacocinéticos sobre o uso isolado de abacavir e lamivudina. O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado, e cerca de 2% desse fármaco é excretado de forma inalterada pela urina. A farmacocinética do abacavir nos pacientes com doença renal em estágio terminal mostra-se similar à dos indivíduos com função renal normal. Estudos sobre a lamivudina mostram que suas concentrações plasmáticas (AUC) são maiores nos pacientes com insuficiência renal devido à queda da depuração. Uma redução de dose é necessária para os pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min, portanto deve-se usar uma preparação isolada de lamivudina para tratar essa população.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kivexa® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao abacavir ou à lamivudina, assim como a qualquer um de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As advertências e precauções especiais relevantes associadas ao uso de abacavir e lamivudina são apresentadas neste item. Não existem precauções nem advertências adicionais relevantes sobre **Kivexa®**.

Hipersensibilidade ao abacavir (ver o item Reações Adversas)

O abacavir está associado a um risco de reação de hipersensibilidade, caracterizada por febre e/ou *rash* com aparecimento de outros sintomas que indicam comprometimento de múltiplos órgãos. As reações de hipersensibilidade podem ser uma ameaça à vida e, em raros casos, fatais quando não controladas adequadamente. O risco de ocorrer reação de hipersensibilidade com abacavir é aumentado significativamente em pacientes positivos para o alelo HLA-B*5701. Entretanto, essas reações ao abacavir têm sido relatadas em menor frequência em pacientes que não possuem este alelo.

O seguinte deve ser respeitado:

- O *status* relativo ao teste de HLA-B * 5701 deve ser considerado antes de se iniciar o tratamento com abacavir e também antes de reiniciar o tratamento com este medicamento em pacientes com *status* desconhecido do alelo HLA-B * 5701, ainda que previamente tenham tolerado o abacavir.
- **Kivexa®** não é recomendado para pacientes com o alelo HLA-B * 5701, ou em pacientes que tiveram suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir enquanto faziam uso de qualquer outro medicamento contendo abacavir, independente do *status* relativo ao HLA-B * 5701.
- Todos os pacientes devem ser lembrados de ler a bula que vem na embalagem de **Kivexa®**. Devem também ter em mente a importância de remover o Cartão de Alerta da embalagem e de mantê-lo sempre consigo.
- Em todo paciente tratado com **Kivexa®**, o diagnóstico clínico de suspeita de reação de hipersensibilidade deve apoiar a tomada de decisão clínica.
- **Kivexa®** deve ser interrompido imediatamente, mesmo na ausência do alelo HLA-B * 5701, caso haja suspeita de reação de hipersensibilidade. O atraso na suspensão do tratamento com **Kivexa®** após o início da hipersensibilidade pode resultar em uma reação com risco de vida.
- Os pacientes que tenham sofrido uma reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a inutilizar os comprimidos **Kivexa®**, a fim de evitar o reinício do tratamento com abacavir.
- Reiniciar o tratamento com medicamentos contendo abacavir seguido de uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao fármaco pode resultar no retorno imediato dos sintomas em algumas horas, incluindo hipotensão com risco à vida e óbito.
- Independentemente do *status* relativo ao HLA-B*5701 do paciente, se a terapia com qualquer produto contendo abacavir foi interrompida e o reinício da terapia com **Kivexa®** estiver sob consideração, deve-se estabelecer o motivo da interrupção.

Se não for possível excluir a reação de hipersensibilidade, o uso de Kivexa®, assim como de qualquer outro produto medicamentoso que contenha abacavir, não deve ser reiniciado.

- Se a reação de hipersensibilidade for descartada, os pacientes podem reiniciar o tratamento com **Kivexa®**. Raramente, os pacientes que descontinuaram o uso de abacavir também tiveram reações com risco à vida dentro de horas após o reinício da terapia com abacavir por outras razões que não tenham sido sintomas da reação de hipersensibilidade (ver Reações Adversas). Os pacientes devem ser informados de que a reação de hipersensibilidade pode ocorrer com a reintrodução de **Kivexa®** ou com qualquer outro medicamento contendo abacavir e a reintrodução desses medicamentos deve ser feita somente se o atendimento médico for de fácil acesso.

Descrição Clínica da reação de hipersensibilidade ao abacavir:

A reação de hipersensibilidade ao abacavir foi bem caracterizada durante os estudos clínicos e durante o acompanhamento após comercialização. Os sintomas aparecem usualmente nas primeiras seis semanas (tempo médio para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, embora estas reações podem ocorrer a qualquer momento durante a terapia.

Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir incluem febre e/ou exantema como parte da síndrome.

Outros sinais e sintomas que foram observados como hipersensibilidade ao abacavir incluem sintomas respiratórios e gastrointestinais, o que pode levar a um diagnóstico errado da reação de hipersensibilidade como sendo doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite (ver Reações Adversas). Os sintomas relacionados à hipersensibilidade pioram com a continuação da terapia e podem representar risco à vida. Mas, de modo geral, se resolvem com a suspensão da administração de abacavir.

Acidose láctica/hepatomegalia com esteatose: houve relatos, até mesmo de casos fatais, de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose devido ao uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos isolados ou combinados, inclusive abacavir e lamivudina. A maioria desses casos ocorreu em mulheres.

As características clínicas que podem ser indicativas do desenvolvimento de acidose láctica são fraqueza generalizada, anorexia e perda de peso repentina e inexplicável, além de sintomas gastrointestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia).

É preciso cuidado na administração de **Kivexa®**, em especial àqueles pacientes que têm fatores de risco conhecidos de doença hepática. O tratamento com **Kivexa®** deve ser suspenso sempre que os pacientes apresentarem achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica, com ou sem hepatite (que podem incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevações acentuadas da transaminase).

Lipodistrofia: observaram-se casos de redistribuição/acúmulo de gordura corporal, inclusive obesidade central, aumento da gordura dorsocervical (“corcova de búfalo”), caquexia periférica, caquexia facial, aumento da mama e concentrações elevadas de lipídeos séricos e glicose sanguínea em alguns pacientes que receberam terapia antirretroviral combinada (ver o item Reações Adversas).

Embora todos os membros das classes de produtos medicamentosos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e inibidores da protease tenham sido associados a um ou mais desses eventos adversos específicos, ligados a uma síndrome geral normalmente denominada lipodistrofia, os dados indicam a existência de diferenças de risco entre membros das duas classes terapêuticas.

Além disso, a síndrome da lipodistrofia tem etiologia multifatorial, e o estado da doença por HIV, a idade mais avançada e a duração do tratamento antirretroviral, por exemplo, têm papel importante, possivelmente sinérgico.

As consequências desses eventos a longo prazo ainda não são conhecidas.

O exame clínico deve incluir a avaliação de sinais clínicos de redistribuição de gordura. É preciso considerar a medida dos lipídeos séricos e da glicose sanguínea. Os distúrbios lipídicos devem ser tratados da maneira clínica mais apropriada.

Síndrome da reconstituição imunológica: nos pacientes infectados por HIV com deficiência imunológica grave na ocasião do início da terapia antirretroviral (TARV), pode ocorrer uma reação inflamatória às infecções assintomáticas ou oportunistas residuais, que causam afecções clínicas graves ou agravam os sintomas. Essas reações são, de modo geral, observadas nas primeiras semanas ou nos primeiros meses após o início da TARV. Alguns exemplos relevantes são: retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Todos os sintomas inflamatórios devem ser avaliados sem demora, iniciando-se o tratamento quando necessário. Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B: Estudos clínicos e a experiência pós-comercialização com a lamivudina demonstraram que certos pacientes com hepatite B crônica podem apresentar evidências clínicas ou laboratoriais de hepatite recorrente ao interromper o uso da lamivudina, o que costuma ter consequências mais graves nos que sofrem de hepatopatia descompensada. Se o tratamento com **Kivexa®** for suspenso em pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B (HBV), deve-se considerar a monitoração periódica com testes de função hepática e de marcadores de replicação do HBV.

Infecções oportunistas

Os pacientes que recebem **Kivexa®** ou qualquer outra terapia antirretroviral também podem desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV. Dessa forma, devem permanecer em observação clínica rigorosa, efetuada por médicos experientes no tratamento das doenças associadas ao HIV.

Transmissão de infecção

Os pacientes devem ser avisados de que a terapia antirretroviral atual, inclusive com **Kivexa®**, não tem capacidade comprovada de evitar o risco de transmissão do HIV através de contato sexual ou de contaminação pelo sangue. Deve-se, portanto, continuar a tomar as precauções apropriadas.

Infarto do miocárdio

Em estudo epidemiológico prospectivo, observacional, planejado para investigar o índice de infarto do miocárdio em pacientes sob tratamento antirretroviral combinado, correlacionou-se o uso de abacavir durante os seis meses anteriores com aumento do risco de infarto do miocárdio. Em análise combinada de estudos clínicos patrocinados pela GlaxoSmithKline, não se observou nenhum aumento desse risco devido ao uso de abacavir. Não há nenhum mecanismo biológico conhecido que explique o aumento potencial do risco de infarto do miocárdio. De modo geral, os dados disponíveis de coortes observacionais e de estudos clínicos controlados não são conclusivos a respeito da relação entre o tratamento com abacavir e esse risco.

Como precaução, deve-se levar em consideração o risco subjacente de cardiopatia coronariana na prescrição de tratamentos com antirretrovirais, inclusive com abacavir, tomando-se as medidas apropriadas para minimizar todos os fatores de risco modificáveis (como hipertensão, hiperlipidemia, *diabetes mellitus* e tabagismo).

Idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças

Não se recomenda o uso de **Kivexa®** para o tratamento de crianças com menos de 12 anos de idade por não ser possível a realização dos ajustes de dose necessários. Os médicos devem consultar as informações específicas de cada produto relativas à lamivudina e ao abacavir.

Idosos

Não se estudou a farmacocinética do abacavir e da lamivudina em indivíduos com mais de 65 anos de idade. No tratamento de idosos, é preciso considerar que a redução da função hepática, renal e cardíaca é mais frequente nesses pacientes, além do uso de produtos medicamentosos e da presença de doenças concomitantes.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e não se estabeleceu o uso seguro de abacavir, lamivudina ou **Kivexa®** na gravidez humana. Assim sendo, só se deve considerar a administração de **Kivexa®** na gravidez se o benefício para a mãe superar o possível risco para o feto.

O abacavir foi avaliado em mais 2.000 mulheres durante a gravidez e no pós-parto pelo *Antiretroviral Pregnancy Registry*. Dados em humanos disponíveis a partir do *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostraram um aumento do risco das principais deficiências congênitas para o abacavir quando comparado com a taxa de base. O *Antiretroviral Pregnancy Registry* avaliou a lamivudina em mais de 11.000 mulheres durante a gravidez e no pós-parto. Dados em humanos disponíveis a partir do *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostraram um aumento do risco das principais deficiências congênitas para a lamivudina quando comparada com a taxa de base.

A lamivudina e o abacavir foram associados a achados de estudos de reprodução em animais.

Há relatos de elevações leves e transitórias da concentração de lactato sérico – o que pode decorrer da disfunção mitocondrial – em recém-nascidos e lactentes expostos *in utero* ou *peripartum* aos ITRNs. A relevância clínica das elevações transitórias dos níveis de lactato sérico é desconhecida. Há também relatos raros de retardo do desenvolvimento, convulsões e outras afecções neurológicas. Contudo, não se estabeleceu relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRNs *in utero* ou *peripartum*. Esses achados não afetam as recomendações vigentes sobre o uso de terapia antirretroviral em gestantes para evitar a transmissão vertical do HIV.

Lactação

Os especialistas em saúde recomendam que, sempre que possível, as mulheres infectadas por HIV não amamentem seus filhos, evitando dessa forma a transmissão desse vírus. Em situações onde o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento. Após a administração oral repetida de lamivudina 150 mg (administrada em combinação com zidovudina 300 mg duas vezes ao dia) ou 300 mg duas vezes ao dia, esta foi excretada no leite materno em concentrações semelhantes às encontradas no soro (0.5 a 8.2 microgramas/mL). Em outros estudos, após a administração de lamivudina 150 mg duas vezes ao dia (administrada em combinação com zidovudina 300 mg duas vezes ao dia), a proporção soro: leite materno variou entre 0.6 e 3.3. Em um estudo realizado após a administração de abacavir 300 mg duas vezes ao dia, a proporção soro: leite materno foi de 0.9. Não foram realizados estudos de farmacocinética do abacavir administrado uma vez ao dia. A concentração de lamivudina no soro infantil variou entre 18 e 28 ng/mL, não sendo detectada em um dos estudos (sensibilidade do ensaio de 7 ng/mL). Não foram detectados níveis de abacavir (sensibilidade do ensaio de 16 ng/mL) na maioria das crianças (8 de 9). Não foram mensurados os níveis intracelulares de carbovir e trifosfato de lamivudina (metabólitos ativos de abacavir e lamivudina) em crianças pós-amamentação, portanto, a relevância clínica das concentrações séricas dos compostos maternos é desconhecida.

Carcinogênese/mutagênese

O abacavir e lamivudina não foram mutagênicos nos testes bacterianos, mas mostraram atividade *in vitro* no teste de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, no teste de linfoma em camundongos. Isso é compatível com a atividade conhecida de outros análogos de nucleosídeos. Os resultados *in vivo* nos camundongos testados com a combinação de abacavir e lamivudina foram negativos. Os estudos sobre carcinogenicidade com abacavir em administração oral a camundongos e ratos mostraram aumento da incidência de tumores malignos e não-malignos. Os tumores malignos ocorreram na glândula prepucial dos machos e na glândula clitoridiana das fêmeas das duas espécies e no fígado, na bexiga, nos gânglios linfáticos e na hipóderme das fêmeas de ratos.

A maioria desses tumores ocorreu com a dose mais elevada de abacavir, de 330 mg/kg/dia em camundongos e de 600 mg/kg/dia em ratos. Essas doses equivalem à proporção de 24 a 32 vezes a exposição sistêmica esperada em seres humanos. A exceção foi o tumor da glândula prepucial, que ocorreu com a dose de 110 mg/kg. Isso equivale a seis vezes a exposição sistêmica esperada em seres humanos. Não há nenhuma contrapartida estrutural dessa glândula na espécie humana. Embora o potencial carcinogênico no ser humano seja desconhecido, os dados sugerem que esse risco é superado pelo benefício clínico potencial.

A lamivudina não mostrou qualquer atividade genotóxica em estudos *in vivo* em doses que originaram concentrações plasmáticas até 30 a 40 vezes superiores aos níveis plasmáticos clínicos. Os resultados dos estudos de carcinogenicidade a longo prazo em ratos e camundongos não mostraram qualquer potencial carcinogênico.

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Observou-se leve degeneração do miocárdio de camundongos e ratos após a administração de abacavir durante dois anos. As exposições sistêmicas equivaleram à proporção de 7 a 24 vezes a exposição sistêmica esperada em seres humanos. A relevância clínica de tal achado ainda não foi determinada.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não se realizaram estudos para investigar os efeitos do abacavir ou da lamivudina sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Além disso, não é possível prever efeitos prejudiciais sobre tais atividades com base na farmacologia desses produtos medicamentosos. O médico deve ter sempre em mente o estado clínico do paciente e o perfil de eventos adversos de **Kivexa®** ao considerar os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como este medicamento contém abacavir e lamivudina, todas as interações já identificadas com cada um desses agentes podem ocorrer com **Kivexa®**. Estudos clínicos demonstraram que não há interações clinicamente significativas entre os dois fármacos. O abacavir e a lamivudina não são substancialmente metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (como CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2D6) e não inibem nem induzem esse sistema enzimático. Portanto, há pouco potencial de interações com os inibidores antirretrovirais da protease, os inibidores não análogos de nucleosídeos e outros produtos medicamentosos metabolizados pelas principais enzimas P450.

A probabilidade de interações metabólicas com a lamivudina é baixa devido à limitação do metabolismo e da ligação proteica no plasma e ao *clearance* renal quase completo. A lamivudina é predominantemente eliminada por secreção catiônica orgânica ativa. Deve-se considerar a possibilidade de interações com outros produtos medicamentosos administrados concomitantemente, em especial quando a principal via de eliminação é a renal.

Interações relevantes com abacavir

etanol: o metabolismo do abacavir é alterado pela ingestão simultânea de etanol, o que resulta em aumento da AUC do abacavir de cerca de 41%. Devido ao perfil de segurança do abacavir, esses achados não são considerados clinicamente relevantes. O abacavir não tem efeito sobre o metabolismo do etanol.

metadona: em um estudo farmacocinético, a coadministração de 600 mg de abacavir duas vezes por dia com metadona mostrou 35% de redução da $C_{\text{máx}}$ do abacavir e uma hora de atraso do $t_{\text{máx}}$, mas a AUC ficou inalterada. As alterações da farmacocinética do abacavir não são consideradas clinicamente relevantes. Nesse estudo, o abacavir aumentou a depuração sistêmica média da metadona em 22%. Essa alteração não é considerada clinicamente relevante na maioria dos casos. Contudo, ocasionalmente, pode ser necessária uma nova titulação da dose de metadona.

Interações relevantes com lamivudina

trimetoprima: a administração de trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg (cotrimoxazol) causa aumento de 40% na exposição à lamivudina devido ao componente trimetoprima. No entanto, a menos que o paciente tenha insuficiência renal, não é necessário ajuste de dose (ver o item Posologia e Modo de Usar). A lamivudina não tem efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima nem do sulfametoxazol. Não se estudou o efeito da coadministração da lamivudina com doses mais altas de cotrimoxazol no tratamento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) e de toxoplasmose.

zalcitabina: a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da zalcitabina quando os dois produtos medicamentosos são usados simultaneamente. O uso de **Kivexa®** não é, portanto, recomendável em combinação com zalcitabina.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

O prazo de validade é de 24 meses, a contar da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto.

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

Comprimido revestido de cor laranja, em forma de cápsula modificada, que pode ter uma face gravada e a outra lisa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

A dose recomendada de **Kivexa®**, para adultos e crianças, é de um comprimido uma vez por dia.

Não existem requisitos especiais para instruções de uso e manipulação.

Posologia

A terapia deve ser iniciada por um médico experiente no manejo da infecção por HIV.

Kivexa® não deve ser administrado a adultos nem a crianças com peso inferior a 40 kg, pois é um comprimido de dose fixa que não pode ser reduzida.

Kivexa® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Kivexa® é um comprimido de dose fixa e não deve ser prescrito para pacientes que precisam de ajustes de dose, como os que apresentam *clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min. Deve-se administrar preparações separadas de abacavir ou de lamivudina nos casos de indicação de suspensão ou ajuste de dose. Nessas condições, o médico deve consultar as informações específicas de cada um desses produtos medicamentosos.

Populações

Adultos e crianças

A dose recomendada de **Kivexa®**, para adultos e crianças, é de um comprimido uma vez por dia.

Crianças

Não se recomenda o uso de **Kivexa®** para o tratamento de crianças com menos de 12 anos de idade, já que não é possível realizar os ajustes de dose necessários. Os médicos devem consultar as informações específicas de lamivudina e de abacavir.

Idosos

Não se estudou a farmacocinética do abacavir nem da lamivudina em pacientes com mais de 65 anos de idade. Para o tratamento de idosos, é preciso considerar que a redução da função hepática, renal e cardíaca é mais frequente nesses pacientes, além do uso de produtos medicamentosos e da presença de doenças concomitantes.

Insuficiência renal

Embora não seja necessário ajuste da dose de abacavir para os pacientes com insuficiência renal, é preciso reduzir a dose de lamivudina devido à menor depuração. Portanto, o uso de **Kivexa®** não é recomendável para os pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência hepática

A redução da dose de abacavir pode ser necessária para os pacientes com insuficiência hepática leve (*Child Pugh* grau A). Como não é possível reduzir a dose de **Kivexa®**, deve-se usar uma preparação separada de abacavir e lamivudina quando isso for necessário. **Kivexa®** não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave (*Child Pugh* grau B ou C) (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Kivexa® contém abacavir e lamivudina, portanto pode-se esperar os eventos adversos associados a eles.

No caso da maioria dos eventos adversos listados, não ficou claro se estão relacionados com o princípio ativo, com a ampla gama de outros produtos medicamentosos usados no tratamento da infecção por HIV ou se são resultado do processo patológico subjacente. Muitos dos eventos adversos listados são comuns (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, exantema) em pacientes com hipersensibilidade ao abacavir. Portanto, aqueles que apresentam qualquer desses sintomas devem ser avaliados meticulosamente quanto à presença de reação de hipersensibilidade. Se o uso de **Kivexa®** for suspenso devido ao fato de o paciente apresentar um desses sintomas e depois se tomar a decisão de reiniciar o tratamento com abacavir, isso só deverá ser feito sob supervisão médica direta (ver, em Advertências e Precauções, o item Considerações Especiais Depois da Interrupção da Terapia com **Kivexa®**).

Dados de estudos clínicos

Frequência de ocorrência	abacavir	lamivudina
Comum (>1/100 e <1/10)	hipersensibilidade ao fármaco, anorexia, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, fadiga	cefaleia, náuseas, vômitos, dor na parte superior do abdome, diarreia, exantema, fadiga, mal-estar, febre
Incomum (>1/1.000 e <1/100)		neutropenia, anemia, trombocitopenia, elevações transitórias das enzimas hepáticas (AST, ALT)

Dados pós-comercialização

Além dos eventos adversos registrados nos dados dos estudos clínicos, os eventos adversos listados na tabela abaixo foram identificados durante o uso posterior à aprovação de abacavir e lamivudina. Esses eventos foram escolhidos para inclusão devido à possibilidade de conexão causal com o uso de abacavir e/ou lamivudina.

Frequência de ocorrência	abacavir	lamivudina
Comum (>1/100 e <1/10)	exantema/ <i>rash</i> cutâneo (sem sintomas sistêmicos), hiperlactatemia	alopecia, artralgia, distúrbios musculares, hiperlactatemia
Rara (>1/10.000 e <1/1.000)	pancreatite, mas a relação causal com abacavir é incerta, acidose láctica ¹	rabdomiólise, elevações da amilase sérica, pancreatite, embora a relação causal com lamivudina seja incerta, acidose láctica ¹
Muito rara (<1/10.000)	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica	aplasia pura da série vermelha, parestesias, relatos de neuropatia periférica, embora a relação causal com o tratamento seja incerta

¹Acidose láctica, ver o item Advertências e Precauções.

Observou-se redistribuição ou acúmulo de gordura corporal em alguns pacientes que recebiam terapia antirretroviral combinada (ver o item Advertências e Precauções). A incidência desse evento depende de múltiplos fatores, inclusive do medicamento antirretroviral combinado específico.

Descrição de Reações Adversas selecionadas

Hipersensibilidade (ver também Advertências e Precauções)

A reação de sensibilidade ao abacavir foi identificada como uma reação adversa comum do tratamento. Os sinais e sintomas das reações de hipersensibilidade estão descritos abaixo. Estes foram identificados tanto a partir de estudos clínicos ou vigilância após a comercialização.

Quase todos os pacientes que desenvolvem reações de hipersensibilidade têm febre e/ou exantema (em geral maculopapular ou de urticária) como parte da síndrome. Contudo, as reações ocorreram sem exantema nem febre.

Outros sintomas principais incluem sintomas gastrointestinais, respiratórios ou constitucionais tais como letargia e mal-estar.

Pele:	exantema* (em geral maculopapular ou de urticária)
Trato gastrointestinal:	náusea*, vômitos*, diarreia*, dor abdominal*, ulcerações na boca
Trato respiratório:	dispneia*, tosse*, dor de garganta*, síndrome da angústia respiratória do adulto, insuficiência respiratória
Diversos:	febre*, fadiga*, mal-estar*, edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia
Psiquiatria/neurologia:	cefaleia*, parestesia
Hematologia:	linfopenia*
Fígado/pâncreas:	testes de elevação de função hepática*, insuficiência hepática
Musculoesqueléticos:	mialgia*, raramente miólise, artralgia, elevação da creatina fosfocinase
Urologia:	elevação da creatinina, insuficiência renal

*ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes

A reintrodução do abacavir depois de uma reação de hipersensibilidade resulta no retorno dos sintomas em questão de horas. Essa recorrência da reação de hipersensibilidade pode ser mais grave que a apresentação inicial, envolvendo hipotensão, que representa risco à vida, e óbito.

Reações também ocorreram com pouca frequência após reiniciar abacavir em pacientes que tiveram apenas um dos sintomas principais de hipersensibilidade (ver acima) antes de interromper o abacavir; e em ocasiões muito raras também têm sido observados em pacientes que reiniciaram a terapêutica sem sintomas precedentes de hipersensibilidade (ou seja, os pacientes previamente considerados tolerantes ao abacavir).

Para mais informações sobre o manejo clínico em caso de suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir, ver Advertências e Precauções.

Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Não se identificou nenhum sintoma ou sinal específico, depois de uma dose excessiva aguda de abacavir ou lamivudina, além dos listados como efeitos indesejáveis.

Tratamento

Se ocorrer dose excessiva, deve-se monitorar o paciente com relação a evidências de toxicidade, aplicando-se o tratamento padrão de acordo com a necessidade. Uma vez que a lamivudina é dialisável, pode-se usar a hemodiálise contínua no tratamento da dose excessiva, embora isso não tenha sido estudado. Não se sabe se é possível remover o abacavir por diálise peritoneal ou hemodiálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0261

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited.

Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Inglaterra

Embalado por:

Glaxo Operations UK Limited

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

ou

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. de Extremadura, 3. 09400 - Aranda de Duero (Burgos) – Espanha

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

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.

kivexa_com_rev_GDS17_IPI15_L0444



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
08/10/2013	0847251/13-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2013	0847251/13-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2013	- Dizeres legais – Farmacêutico Responsável - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções	VPS	600 mg + 300 mg com rev ct fr plas x 30 600 mg + 300 mg com rev ct bl al plas opc x 30
08/10/2013	0847251/13-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2013	0847251/13-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2013	- Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP	600 mg + 300 mg com rev ct fr plas x 30 600 mg + 300 mg com rev ct bl al plas opc x 30
14/10/2013	0863936/13-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2013	0863936/13-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2013	- Dizeres legais	VP e VPS	600 mg + 300 mg com rev ct fr plas x 30 600 mg + 300 mg com rev ct bl al plas opc x 30
29/11/2013	1011845/13-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	1011845/13-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	- Identificação do Medicamento - Dizeres legais	VP e VPS	600 mg + 300 mg com rev ct fr plas x 30 600 mg + 300 mg com rev ct bl al plas opc x 30
08/04/2014	0263116/14-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2014	0263116/14-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2014	Advertências e precauções O que devo saber antes de usar este medicamento? Identificação do medicamento	VP e VPS	600 mg + 300 mg com rev ct fr plas x 30 600 mg + 300 mg com rev ct bl al plas opc x 30
15/12/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2014	- resultados de eficácia - características farmacológicas - contraindicações - advertências e precauções - posologia e modo de usar - reações adversas - quando não devo usar este medicamento? - o que devo saber antes de usar este medicamento? - quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	600 mg + 300 mg com rev ct fr plas x 30 600 mg + 300 mg com rev ct bl al plas opc x 30