

Ziagenavir
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Comprimidos revestidos
300 mg

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ziagenavir®
sulfato de abacavir

APRESENTAÇÃO

Ziagenavir® é apresentado na forma de comprimidos revestidos, que contêm 300 mg de abacavir (como sulfato de abacavir), em embalagem com 60 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 MESES)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

abacavir 300 mg (equivalente a 351 mg de sulfato de abacavir)

excipientes* q.s.p. 1 comprimido

* Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, Opadry® amarelo YS-1-12789-A (metil-hidroxipropilcelulose, triacetina, dióxido de titânio, polissorbato 80 e óxido de ferro amarelo).

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ziagenavir® é indicado, na terapêutica antirretroviral combinada, para tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adultos e crianças.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo comparativo de abacavir/lamivudina e zidovudina/lamivudina (ambos prescritos 2 vezes ao dia e associados ao efavirenz), os participantes de ambos os braços alcançaram respostas virológicas semelhantes. Os participantes em tratamento com abacavir obtiveram maior incremento na contagem de células T-CD4 ao final de 48 semanas¹.

1. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):1038-1046.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico análogo de nucleosídeo.

Mecanismo de ação

O abacavir é um análogo de nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa. É um potente agente antiviral seletivo para os vírus HIV-1 e HIV-2, inclusive dos isolados de HIV-1 com susceptibilidade reduzida a lamivudina, zidovudina, zalcitabina, didanosina ou nevirapina. O abacavir é metabolizado no meio intracelular em carbovir 5-trifosfato (TP).

Estudos *in vitro* demonstraram que o mecanismo de ação consiste na inibição da enzima transcriptase reversa do HIV, o que resulta na finalização da cadeia de ácido nucléico e na interrupção do ciclo de replicação viral. 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.

Em um estudo com 20 pacientes vivendo com HIV sob tratamento com **Ziagenavir®** 300 mg duas vezes ao dia, com apenas uma dose de 300 mg administrada antes do período de 24 horas de amostragem, a média geométrica terminal da meia vida de carbovir-TP intracelular em estado de equilíbrio foi de 20,6 horas em comparação à média geométrica da meia vida plasmática do abacavir nesse estudo, de 2,6 horas. As propriedades farmacocinéticas em estado de equilíbrio de **Ziagenavir®** 600 mg uma vez ao dia foram comparadas às de **Ziagenavir®** 300 mg duas vezes ao dia em um estudo cruzado com 27 pacientes vivendo com HIV. As exposições intracelulares ao trifosfato de carbovir em células mononucleares do sangue periférico foram mais altas com **Ziagenavir®** 600 mg uma vez ao dia referente a AUC_{24,ss} (32% mais altas), C_{máx} 24,ss (99% maior) e por meio de valores mínimos (18% maior) em comparação ao regime de 300 mg duas vezes ao dia. Esses dados apoiam o uso de **Ziagenavir®** 600 mg uma vez ao dia no tratamento de pacientes vivendo com HIV. Além disso, um estudo clínico pivotal demonstrou a eficácia e a segurança de **Ziagenavir®** em administração de uma dose diária.

Isolados de HIV-1 resistentes ao abacavir foram selecionados *in vitro* e estão associados a alterações genotípicas específicas dos códons (M184V, K65R, L74V e Y115F) da transcriptase reversa (TR). A resistência ao abacavir desenvolve-se de modo relativamente lento, *in vitro* e *in vivo*, exigindo mutações múltiplas para atingir aumento de oito vezes da IC₅₀ sobre o vírus selvagem, o que pode ser um nível clinicamente relevante. Isolados virais resistentes ao abacavir também podem demonstrar sensibilidade reduzida a lamivudina, zalcitabina e/ou didanosina, mas permanecem sensíveis à zidovudina e à estavudina. A ocorrência de resistência cruzada entre o abacavir e os inibidores da protease ou os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos não é provável. O fracasso do tratamento após terapia inicial com abacavir, lamivudina e zidovudina está principalmente associado ao M184V isolado, mantendo-se, portanto, muitas outras opções para um esquema terapêutico de segunda linha.

O abacavir penetra no líquor (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas), e os estudos evidenciam sua capacidade de reduzir os níveis de RNA do HIV-1 nesse meio. O abacavir pode desempenhar seu papel na prevenção

das complicações neurológicas relacionadas à infecção pelo HIV e retardar o desenvolvimento da resistência no líquor quando associado a outros antirretrovirais.

Experiência clínica

Num estudo clínico duplo cego de 48 semanas em pacientes adultos sem tratamento prévio, a combinação de abacavir, lamivudina e zidovudina mostrou um efeito antiviral equivalente à combinação de indinavir, lamivudina e zidovudina na análise primária de eficácia. Numa análise secundária em pacientes com níveis plasmáticos basais de RNA do HIV-1 acima de 100.000 cópias/mL, os pacientes recebendo a combinação contendo indinavir apresentaram uma resposta superior. Pacientes com RNA do HIV-1 abaixo de 100.000 cópias/mL apresentaram respostas equivalentes em ambos os tratamentos.

Um regime de abacavir e lamivudina uma vez ao dia foi investigado em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado (CNA30021) de 770 pacientes adultos vivendo com HIV e sem tratamento prévio. Eles foram randomizados para receber Ziagenavir® 600 mg uma vez ao dia ou 300 mg duas vezes ao dia, ambos em associação com lamivudina 300 mg uma vez ao dia e efavirenz 600 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram estratificados na linha de base de acordo com o RNA de HIV-1 no plasma inferior ou igual a 100.000 cópias/mL ou mais de 100.000 cópias/mL. A duração do tratamento duplo-cego foi de, pelo menos, 48 semanas. Os resultados estão resumidos na tabela abaixo.

Resposta Virológica Baseada no RNA de HIV-1 no plasma de menos de 50 cópias/mL da População ITT exposta na Semana 48

População	ABC uma vez ao dia + 3TC + EFV (N = 384)	ABC duas vezes ao dia + 3TC + EFV (N = 386)
Subgrupo pelo RNA na linha de base		
Menor ou igual a 100.000 cópias/mL	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Maior que 100.000 cópias/mL	112/167 (67%)	116/169 (69%)
População total	253/384 (66%)	261/386 (68%)

O grupo com abacavir uma vez ao dia demonstrou ser não-inferior quando comparado ao grupo de administração duas vezes ao dia nos subgrupos de carga viral global e linha de base. A incidência de eventos adversos relatados foi similar nos dois grupos de tratamento.

A análise genotípica foi testada para todos os indivíduos com falência virológica (confirmado com RNA do HIV maior de 50 cópias/mL). Houve uma incidência global baixa de falência virológica em ambos os grupos de tratamento (10% para o grupo com administração uma vez ao dia e 8% para o grupo com administração duas vezes ao dia).

Adicionalmente, a genotipagem foi restrita a amostras de RNA de HIV-1 no plasma maiores que 500 cópias/mL. Esses fatores resultaram em um pequeno tamanho de amostra. Portanto, não poderiam ser tiradas conclusões definitivas sobre as diferenças nas mutações emergentes ao tratamento entre os dois grupos tratados. O resíduo 184 de aminoácidos da transcriptase reversa foi, consistentemente, a posição mais frequente das mutações associadas a resistência aos ITRN (M184V ou M184I). A segunda mutação mais frequente foi L74V. Mutações Y115F e K65R eram incomuns.

Num estudo comparando combinações ITRN não cegas (com ou sem nelfinavir cego) em crianças, uma porção significativamente maior tratada com abacavir e lamivudina (73%) ou abacavir e zidovudina (70%) apresentou níveis de RNA do HIV-1 ≤ 400 cópias/mL em 24 semanas, comparados àquela tratada com lamivudina e zidovudina (44%). Em criança com extensa exposição antirretroviral, um efeito modesto, porém sustentado foi observado com a combinação de abacavir, lamivudina e zidovudina.

Na terapêutica de pacientes previamente tratados, dados limitados demonstram que a associação de abacavir aos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa garante um benefício adicional na redução da carga viral e no aumento da contagem de células CD4. O grau de benefício dependerá da natureza e duração do tratamento anterior, o qual poderá ter induzido resistência cruzada ao abacavir.

The Antiretroviral Pregnancy Registry

O Antiretroviral Pregnancy Registry recebeu relatos prospectivos de mais de 2.000 casos de exposição ao abacavir durante a gravidez que resultaram em bebês nascidos com vida. Estes compreendem mais de 800 exposições durante o primeiro trimestre e 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 (95% IC) das deficiências congênitas no primeiro trimestres foi de 3,1% (2,0; 4,4%) e no segundo/terceiro trimestre 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.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O abacavir é rapidamente absorvido após a administração oral, e sua biodisponibilidade absoluta, nos pacientes adultos, é de cerca de 83%. Após a administração oral, o tempo médio ($t_{máx}$) do alcance das concentrações séricas máximas do abacavir é de aproximadamente 1,5 hora com os comprimidos e de cerca de 1 hora com a solução oral. Não se observaram diferenças entre a área sob a curva (AUC) obtida com os comprimidos e a obtida com a solução oral. Nas doses terapêuticas (300 mg duas vezes ao dia), a $C_{máx}$ estável obtida com os comprimidos de abacavir é de aproximadamente 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e a AUC durante um intervalo de administração de 12 horas é de cerca de 6,02 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ (AUC diária de aproximadamente 12,0 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$). O valor da $C_{máx}$ obtido com a administração da solução oral é ligeiramente superior ao obtido com os comprimidos. Após uma dose de 600 mg de Ziagenavir® comprimidos, a $C_{máx}$ média do abacavir foi de cerca de 4,26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e a AUC média foi de 11,95 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$.

A ingestão de alimentos retarda a absorção e diminui a $C_{máx}$, mas, de modo geral, não afeta as concentrações plasmáticas (AUC). Portanto, Ziagenavir® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Não se espera que a administração dos comprimidos macerados, misturados com líquidos ou com uma pequena porção de comida semissólida tenha impacto na qualidade de Ziagenavir®. Portanto, tampouco se esperam alterações no efeito clínico. Essa conclusão se baseia nas características físico químicas e farmacocinéticas do ingrediente ativo e no comportamento da dissolução *in vitro* dos comprimidos de Ziagenavir® em água, assumindo-se que o paciente macere e transfira 100% do comprimido (ou a metade de um comprimido) e o ingira imediatamente.

Distribuição

Após a administração intravenosa, o volume aparente de distribuição foi de cerca de 0,8 L/kg, e isso indica que o abacavir penetra livremente nos tecidos corporais. Estudos realizados com pacientes vivendo com HIV demonstraram que o abacavir apresenta boa penetração no líquor, e a proporção líquor/AUC plasmática oscila entre 30% e 44%. Um estudo de Fase I sobre farmacocinética investigou a penetração do abacavir no líquor após a administração de 300 mg duas vezes ao dia. Uma hora e meia após a administração, a concentração média do abacavir no líquor foi de 0,14 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Em outro estudo sobre farmacocinética no qual houve administração de doses de 600 mg duas vezes ao dia, a concentração de abacavir no líquor aumentou, com o tempo, de cerca de 0,13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ entre 0,5 e 1 hora após a administração para aproximadamente 0,74 $\mu\text{g}/\text{mL}$ após 3 a 4 horas. Embora as concentrações máximas possam não ser atingidas em 4 horas, os valores observados são nove vezes mais altos que a Cl_{50} do abacavir, de 0,08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ou 0,26 μM . Estudos *in vitro* indicam que o abacavir, nas concentrações terapêuticas, liga-se apenas em níveis baixos ou moderados às proteínas plasmáticas (~49%). Isso indica baixa probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas por deslocamento das ligações às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado, com excreção renal de menos de 2% da dose, como composto inalterado. As principais vias de metabolização no homem se dão através da desidrogenase alcoólica e da glicuronidação, produzindo-se 5'-carboxílico e 5'-glicuronídeo, que representam cerca de 66% da dose excretada na urina.

Eliminação

A meia vida do abacavir é de aproximadamente 1,5 hora. Após múltiplas doses orais de 300 mg duas vezes ao dia, não existe acúmulo significativo da droga. O abacavir é eliminado através do metabolismo hepático, com subsequente excreção urinária dos principais metabólitos. Os metabólitos e o abacavir não metabolizados representam 83% da dose excretada na urina; o remanescente é eliminado através das fezes.

Populações Especiais

Crianças

Esses pacientes absorvem o abacavir satisfatória e rapidamente após a administração da solução oral. Os parâmetros farmacocinéticos em crianças são comparáveis aos dos adultos, com variabilidade mínima das concentrações plasmáticas (ver Posologia e Modo de Usar). A dose recomendada para crianças de 3 meses a 12 anos de idade é de 8 mg/kg duas vezes ao dia, o que propicia concentrações plasmáticas médias ligeiramente mais altas. Isso assegura que a maioria dos pacientes atinja concentrações terapêuticas equivalentes às obtidas em adultos tratados com 300 mg duas vezes ao dia.

Os dados de segurança existentes são insuficientes para recomendar o uso de Ziagenavir® em crianças com menos de 3 meses de idade. Os limitados dados disponíveis indicam que uma dose de 2 mg/kg em recém-nascidos com menos de 30 dias de vida fornece AUC similares ou maiores em comparação à dose de 8 mg/kg administrada a crianças mais velhas.

Idosos

A farmacocinética do abacavir não foi estudada em pacientes com mais de 65 anos de idade. No tratamento de idosos, deve-se considerar que os casos de redução da função hepática, renal e cardíaca, bem como de doenças concomitantes e de uso de outros tratamentos medicamentosos são mais frequentes.

Pacientes com insuficiência renal

O abacavir é primariamente metabolizado pelo fígado, e cerca de 2% é excretado na urina como fármaco inalterado. Sua farmacocinética em pacientes com insuficiência renal grave é similar à dos que apresentam função renal normal. Portanto, não existe necessidade de ajuste de dose para pacientes com disfunção renal.

Pacientes com insuficiência hepática

O abacavir é metabolizado principalmente no fígado. Sua farmacocinética foi estudada em pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação Child-Pugh de 5 a 6). Os resultados demonstraram aumento médio de 1,89 vez da AUC do abacavir e de 1,58 vez de sua

meia-vida. As AUC dos metabólitos não foram modificadas pela insuficiência hepática. No entanto, ocorreu redução das taxas de formação e eliminação.

Para alcançar níveis de exposição que estejam dentro da faixa terapêutica de pacientes sem disfunção hepática, deve-se administrar 200 mg de abacavir duas vezes ao dia a indivíduos com insuficiência hepática leve. Não se estudou a farmacocinética em pacientes que apresentam insuficiência hepática moderada ou grave. Dessa forma, Ziagenavir® não é recomendado para esse grupo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Ziagenavir® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao abacavir ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave ou moderada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade (ver 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.
- Ziagenavir® 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, independentemente do status relativo ao HLA-B * 5701.
- Todos os pacientes devem ser lembrados de ler a bula que vem na embalagem de Ziagenavir®. 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 Ziagenavir®, o diagnóstico clínico de suspeita de reação de hipersensibilidade deve apoiar a tomada de decisão clínica.
- Ziagenavir® 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 Ziagenavir® 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 Ziagenavir®, 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 Ziagenavir® estiver sob consideração, deve-se estabelecer o motivo da interrupção. **Se não for possível excluir a reação de hipersensibilidade, o uso de Ziagenavir®, 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 Ziagenavir®. 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 Ziagenavir® ou com qualquer outro medicamento contendo abacavir e a reintrodução desses medicamentos deve ser feito 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 ou erupção cutânea como parte do 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 se agravam com a continuação do tratamento e podem representar risco à vida. Mas, de modo geral, desaparecem com a descontinuação do uso de Ziagenavir®.

Acidose láctica / hepatomegalia grave com esteatose

Houve relatos de casos de acidose láctica e de hepatomegalia grave com esteatose (alguns fatais) devido ao uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos, isolados ou em combinação, inclusive o abacavir, no tratamento da infecção pelo HIV. A maioria dos casos ocorreu entre as mulheres.

As características clínicas que podem ser indicativas de desenvolvimento de acidose láctica incluem fraqueza generalizada, anorexia e perda de peso súbita e inexplicável, além de sintomas gastrintestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia).

Deve-se ter cuidado ao administrar **Ziagenavir®**, sobretudo àqueles pacientes que apresentam fatores conhecidos de risco de doenças hepáticas. O tratamento com **Ziagenavir®** deve ser suspenso se o paciente apresentar sintomas clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica, com ou sem hepatite (que podem incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações marcantes de transaminases).

Redistribuição de gordura

Observaram-se, separadamente ou em associação, redistribuição ou acúmulo de gordura corporal, incluindo-se obesidade central, acúmulo de gordura dorsocervical (Giba), emagrecimento periférico, emagrecimento facial, hipertrofia das mamas, níveis elevados de lipídeos no soro e glicose no sangue, em alguns pacientes sob tratamento antirretroviral combinado (ver Reações Adversas). Embora todos os membros das classes de produtos medicinais dos inibidores da protease (PI) e dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) tenham sido associados a um ou mais desses eventos adversos específicos ligados a uma síndrome geral comumente denominada de lipodistrofia, os dados indicam haver diferenças de riscos entre os membros individuais das respectivas classes terapêuticas.

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

As consequências de longo prazo desses eventos são atualmente desconhecidas.

O exame clínico deve incluir a avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. É preciso considerar a medição dos níveis séricos de lipídeos e dos níveis sanguíneos de glicose. Os distúrbios relacionados aos lipídeos devem receber tratamento clínico apropriado.

Síndrome da reconstituição imune

Podem surgir, nos pacientes vivendo com HIV com deficiência imune grave no início do tratamento antirretroviral (TARV), reações inflamatórias a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais causadoras de sérios problemas clínicos ou do agravamento dos sintomas. Essas reações foram tipicamente observadas nas primeiras semanas (ou meses) após o início do TARV. Exemplos relevantes disso são retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados sem demora, dando-se início ao 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.

Infecções oportunistas

Os pacientes sob tratamento com **Ziagenavir®** ou qualquer outro antirretroviral podem desenvolver infecções oportunistas e outras complicações relacionadas à infecção pelo HIV. Portanto, esses pacientes devem permanecer sob acompanhamento clínico de médicos especializados no tratamento de doenças associadas à infecção pelo HIV.

Transmissão da infecção

É preciso advertir os pacientes de que os atuais tratamentos antirretrovirais, incluindo-se **Ziagenavir®**, não evitam o risco de transmissão do HIV através de contato sexual ou contaminação sanguínea. Deve-se continuar tomando as precauções apropriadas.

Infarto do miocárdio

Um estudo epidemiológico prospectivo, observacional, planejado para investigar o índice de infarto do miocárdio em pacientes sob tratamento antirretroviral combinado, correlacionou o uso de abacavir, no período anterior de seis meses, com o aumento do risco de infarto do miocárdio. Em uma análise combinada de estudos clínicos patrocinados pela GSK, não se observou nenhum aumento de risco de infarto do miocárdio 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 no que diz respeito à relação entre o tratamento com abacavir e o risco de infarto do miocárdio. Como precaução, deve-se levar em consideração o risco subjacente de cardiopatia coronariana na prescrição de tratamentos com antirretrovirais, inclusive o abacavir, tomando-se as medidas apropriadas para minimizar todos os fatores de risco modificáveis (como hipertensão, hiperlipidemia, *diabetes mellitus* e tabagismo).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Não há dados atualmente disponíveis que sugiram que **Ziagenavir®** afeta a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

Carcinogênese/mutagênese

O abacavir não foi mutagênico nos testes bacterianos, mas mostrou atividade *in vitro* no teste de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, no teste de linfoma em camundongos e no teste de micronúcleo *in vivo*. Isso é compatível com a atividade conhecida de outros análogos de nucleosídeos. Esses resultados indicam que o abacavir é um clastógeno fraco, *in vitro* e *in vivo*, nas elevadas concentrações do teste.

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 hipoderme 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.

**Toxicologia Reprodutiva**

Demonstrou-se que pode haver transferência placentária do abacavir e/ou dos metabólitos a ele relacionados em animais. Evidências de toxicidade para os embriões e fetos em desenvolvimento ocorreram apenas em ratos cujas mães receberam doses tóxicas de 500 mg/kg/dia ou mais. Essa dosagem equivale à proporção de 32 a 35 vezes a exposição terapêutica humana baseada na AUC. Os achados incluíram edema fetal, variações e mal formações, reabsorções, diminuição do peso fetal e aumento de natimortos. A dose com a qual não houve efeitos sobre o desenvolvimento pré ou pós-natal foi de 160 mg/kg/dia. Essa dosagem é equivalente a uma exposição cerca de dez vezes maior que a dos seres humanos. Não se observaram resultados similares em coelhos.

Um estudo sobre fertilidade em ratos mostrou que doses de até 500 mg/kg de abacavir não surtiram efeito sobre a fertilidade masculina nem feminina.

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.

Gravidez e lactação

Ziagenavir® foi avaliado através do *The Antiretroviral Pregnancy Registry* em mais de 2.000 mulheres durante a gravidez e no pós-parto. Dados de estudos em humanos disponíveis a partir do *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostraram um aumento do risco das principais deficiências congênitas para abacavir em comparação com a taxa de base (ver Experiência Clínica, em Características Farmacológicas). No entanto, não existem ensaios adequados e bem controlados em mulheres grávidas e a segurança do uso de **Ziagenavir®** durante a gravidez não foi estabelecida. O abacavir tem sido associado a achados de estudos reprodutivos em animais (ver acima em Carcinogênese/mutagênese, Toxicologia Reprodutiva e Toxicologia e/ou Farmacologia Animal). Portanto, a administração de **Ziagenavir®** na gravidez deve ser considerada somente se o benefício para a mãe for maior que o risco para o feto. Houve relatos de elevações transitórias leves dos níveis séricos de lactato, talvez causadas por disfunção mitocondrial, em recém-nascidos e bebês expostos *in utero* ou no periparto a ITRN. A relevância clínica dessas elevações é desconhecida. Houve também relatos de casos muito raros de atraso do desenvolvimento, convulsões e outras doenças neurológicas. No entanto, não se estabeleceu relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRN *in utero* ou no periparto. Tais achados não afetam as atuais recomendações relativas ao tratamento antirretroviral de mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

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

Em um estudo após administração oral repetida de 300 mg de abacavir duas vezes ao dia (administrado como a associação abacavir + lamivudina + zidovudina), a proporção leite materno: soro materno foi de 0,9. A maioria das crianças (8 de 9) não apresentaram níveis detectáveis de abacavir (ensaio de sensibilidade 16 ng/mL). Não foram avaliados os níveis intracelulares de trifosfato de carbovir (metabólito ativo do abacavir) em crianças pós-amamentação, portanto, a relevância clínica das concentrações séricas desses componentes é desconhecida.

Categoria C de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O abacavir tem baixo potencial de interações medicamentosas, considerando-se os resultados dos estudos *in vitro* e suas principais vias metabólicas conhecidas. Esse fármaco não demonstrou potencial para inibir o metabolismo mediado pela enzima 3A4 do citocromo P₄₅₀. Nos estudos *in vitro*, o abacavir tampouco demonstrou interagir com as drogas metabolizadas pelas enzimas CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2D6. Não se observou indução do metabolismo hepático nos estudos clínicos. Portanto, é baixo o potencial de interações medicamentosas com antirretrovirais inibidores da protease e outras substâncias metabolizadas pelas principais enzimas do sistema P₄₅₀. Estudos clínicos demonstram que não há interações clinicamente significativas entre o abacavir, a zidovudina e a lamivudina.

etanol

O metabolismo do abacavir é alterado pelo uso concomitante de etanol, e isso resulta no aumento de aproximadamente 41% da AUC do abacavir. Dado o padrão de segurança desse fármaco, tais achados não são clinicamente significativos. O abacavir não altera o metabolismo do etanol.

metadona

Em um estudo sobre farmacocinética, a administração concomitante de 600 mg de abacavir duas vezes ao dia e de metadona mostrou redução de 35% da C_{máx} do abacavir e atraso do T_{máx} de uma hora. A AUC do abacavir, porém, não foi afetada. Essas alterações na farmacocinética do abacavir não são clinicamente significativas. No estudo, o fármaco aumentou o *clearance* sistêmico médio da metadona em aproximadamente 22%. A alteração não é clinicamente relevante para a maioria dos pacientes, mas um ajuste de dosagem da metadona pode ser ocasionalmente necessário.

retinoides

Os compostos retinoicos, como a isotretinoína, são eliminados através da desidrogenase alcoólica. A interação com o abacavir é possível, porém não foi estudada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original, em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.
O prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

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

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

Aspecto físico/características organolépticas

Comprimidos revestidos amarelos e biconvexos, em formato de cápsula, com a gravação GX 623 e um sulco em cada face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Ziagenavir® pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Ziagenavir® está disponível nas formulações comprimido e solução oral. A terapia deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento de infecções por HIV.

Para garantir a administração da dose completa, deve-se engolir os comprimidos preferencialmente inteiros, sem quebrá-los. Para os pacientes com dificuldade de engolir comprimidos, **Ziagenavir®** também está disponível na formulação de solução oral. Como alternativa, os comprimidos podem ser amassados e misturados a líquidos ou a pequenas quantidades de comida semissólida, que devem ser consumidos imediatamente (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Posologia

Adultos e crianças que pesam no mínimo 30 kg

A dose recomendada de **Ziagenavir®** é de 300 mg (um comprimido) duas vezes ao dia ou de 600 mg (dois comprimidos) uma vez ao dia.

Crianças a partir de 3 meses de idade que pesam menos de 30 kg

- Crianças que pesam entre 14 kg e 21 kg: metade de um comprimido (150 mg) duas vezes ao dia.
- Crianças com mais de 21 kg e menos de 30 kg: metade de um comprimido (150 mg) pela manhã e um comprimido inteiro (300 mg) à noite.
- Crianças com menos de 14 kg devem utilizar **Ziagenavir®** solução oral, e a dosagem recomendada é de 8 mg/kg duas vezes ao dia até a dose máxima de 600 mg (30 mL) ao dia.

Crianças com menos de 3 meses de idade

Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Ziagenavir®** em pacientes dessa faixa etária (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Ziagenavir® está disponível nas formulações comprimido e solução oral. A terapia deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento de infecções por HIV.

Pacientes com insuficiência renal

Não há necessidade de ajuste de dose (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes com insuficiência hepática

O abacavir é metabolizado primariamente pelo fígado. A dose recomendada de **Ziagenavir®** para pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação Child-Pugh de 5 a 6) é de 200 mg (10 mL) duas vezes ao dia. A fim de permitir ajuste de dose para esses pacientes, recomenda-se a utilização de **Ziagenavir®** solução oral. Não estão disponíveis dados de segurança e de farmacocinética relacionados ao uso de **Ziagenavir®** em pacientes com insuficiência hepática moderada ou severa (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades farmacocinéticas). Portanto, não é recomendado o uso de **Ziagenavir®** para esse grupo de pacientes, a não ser que o benefício seja superior ao risco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Não está claro se muitos dos outros eventos adversos relatados se relacionam ao uso de **Ziagenavir®**, da ampla gama de medicamentos utilizados no tratamento de controle da infecção por HIV ou à própria doença.

Muitos dos eventos relacionados abaixo (náuseas, vômito, diarreia, febre, fadiga ou erupção cutânea) ocorrem normalmente como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir. Assim, os pacientes que manifestam algum desses sintomas devem ser cuidadosamente avaliados no que diz respeito à reação de hipersensibilidade. Se houve descontinuação do uso de **Ziagenavir®** no caso de pacientes que apresentaram alguns desses sintomas e se decida introduzi-lo novamente, isso só deve ser feito sob supervisão médica direta (ver, em Advertências e Precauções, o item Considerações Especiais Após a Interrupção do Tratamento com **Ziagenavir®**).

A maioria das reações adversas listadas abaixo não foi limitante do tratamento. Usou-se a seguinte convenção para classificá-las: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (>1/10.000 e <1/1.000) e muito raras (<1/10.000).

Dados de estudos clínicos

Reações comuns (>1/100 e <1/10): anorexia, dor de cabeça, náusea, vômito ou diarreia, febre, letargia ou fadiga.
Em estudos clínicos controlados, foram raras as anormalidades laboratoriais relacionadas ao tratamento com Ziagenavir®. Não houve diferenças entre a incidência observada nos pacientes tratados com o medicamento e a dos grupos de controle.

Dados pós-comercialização

Reações comuns (>1/100 e <1/10): hiperlactatemia e erupção cutânea (sem sintomas sistêmicos)

Reações raras (>1/10.000 e <1.000): acidose láctica (ver Advertências e Precauções) e pancreatite (não se estabeleceu relação causal com o uso de Ziagenavir®)

Reações muito raras (<1/10.000): eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

Também foi relatado redistribuição/acúmulo de gordura corporal. A incidência desse evento depende de múltiplos fatores, entre eles a combinação específica de agentes antirretrovirais (ver Advertências e Precauções).

Descrição da Reação de 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 gastrintestinal:	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 a seção Advertências e Precauções.

Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nos estudos clínicos, os pacientes receberam doses únicas de até 1.200 mg e doses diárias de até 1.800 mg do abacavir. Não houve relatos de reações adversas inesperadas. Os efeitos de doses maiores são desconhecidos.

Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado para detectar toxicidade (ver Reações Adversas) e, se necessário, aplicar tratamento padrão de suporte. Não se sabe se o abacavir pode ser removido por diálise peritoneal ou por hemodiálise.

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

III – DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0234
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
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
189 Grunwaldzka Street, 60-322, Poznan, Polônia

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

**MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.
ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.**

Ziagenavir_com_rev_GDS27_IPI08_L0498



SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33

Ziagenavir
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Solução oral
20 mg/mL

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ziagenavir®
sulfato de abacavir

APRESENTAÇÃO

Solução oral

Ziagenavir® é apresentado na forma de solução oral que contém 20 mg/mL de abacavir (como sulfato de abacavir) e é acondicionado em frasco de 240 mL acompanhado de seringa dosadora.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 MESES)

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução oral contém:

abacavir.....20 mg (equivalente a 23,4 mg de sulfato de abacavir)

Veículo*.....q.s.p. 1 mL

* sorbitol, sacarina sódica, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico anidro, parahidroxibenzoato de metila, parahidroxibenzoato de propila, propilenoglicol, aromas artificiais de banana e morango, ácido clorídrico diluído e/ou solução de hidróxido de sódio e água purificada

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ziagenavir® é indicado, na terapêutica antirretroviral combinada, para tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adultos e crianças.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo comparativo de abacavir/lamivudina e zidovudina/lamivudina (ambos prescritos 2 vezes ao dia e associados ao efavirenz), os participantes de ambos os braços alcançaram respostas virológicas semelhantes. Os participantes em tratamento com abacavir obtiveram maior incremento na contagem de células T-CD4 ao final de 48 semanas¹.

1. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):1038-1046.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico análogo de nucleosídeo.

Mecanismo de ação

O abacavir é um análogo de nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa. É um potente agente antiviral inibidor seletivo dos vírus HIV-1 e HIV-2, inclusive dos isolados de HIV-1 com susceptibilidade reduzida a lamivudina, zidovudina, zalcitabina, didanosina ou nevirapina. O abacavir é metabolizado no meio intracelular em carbovir 5-trifosfato (TP).

Estudos *in vitro* demonstraram que o mecanismo de ação consiste na inibição da enzima transcriptase reversa do HIV, o que resulta na finalização da cadeia de ácido nucleico e na interrupção do ciclo de replicação viral. 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..

Em um estudo com 20 pacientes vivendo com HIV sob tratamento com **Ziagenavir®** 300 mg duas vezes ao dia, com apenas uma dose de 300 mg administrada antes do período de 24 horas de amostragem, a média geométrica terminal da meia-vida de carbovir-TP intracelular em estado de equilíbrio foi de 20,6 horas em comparação com a média geométrica da meia-vida de abacavir no plasma que foi de 2,6 horas . As propriedades farmacocinéticas em estado de equilíbrio de **Ziagenavir®** 600 mg uma vez ao dia foram comparadas à de **Ziagenavir®** 300 mg duas vezes ao dia em um estudo cruzado com 27 pacientes vivendo com HIV. As exposições intracelulares ao trifosfato de carbovir em células mononucleares do sangue periférico foram maiores com **Ziagenavir®** 600 mg uma vez ao dia referente à área sob a curva (AUC) 24,ss (32 % maior), C_{máx} 24,ss (99% maior) e por meio de valores mínimos (18% maior em comparação ao regime de 300 mg duas vezes ao dia. Esses dados apoiam o uso de **Ziagenavir®** 600 mg uma vez ao dia no tratamento de pacientes vivendo com. Além disso, um estudo clínico pivotal demonstrou a eficácia e a segurança de **Ziagenavir®** em administração de uma dose diária.

Isolados de HIV resistentes ao abacavir foram selecionados *in vitro* e estão associados a alterações genotípicas específicas dos códons (M184V, K65R, L74V e Y115F) da transcriptase reversa (TR). A resistência ao abacavir desenvolve-se de modo relativamente lento, *in vitro* e *in vivo*, exigindo mutações múltiplas para atingir aumento de oito vezes da IC₅₀ sobre o vírus selvagem, o que pode ser um nível clinicamente relevante. Isolados virais resistentes ao abacavir também podem demonstrar sensibilidade reduzida a lamivudina, zalcitabina e/ou didanosina, mas permanecem sensíveis à zidovudina e à estavudina. A ocorrência de resistência cruzada entre o abacavir e os inibidores da protease ou os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos não é provável. O fracasso do tratamento após terapia inicial com abacavir, lamivudina e zidovudina está principalmente associado ao M184V isolado, mantendo-se, portanto, muitas outras opções para um esquema terapêutico de segunda linha.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Ziagenavir® solução oral



O abacavir penetra no líquor (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas), e os estudos evidenciam sua capacidade de reduzir os níveis de RNA do HIV-1 nesse meio. O abacavir pode desempenhar seu papel na prevenção das complicações neurológicas relacionadas à infecção pelo HIV e retardar o desenvolvimento da resistência no líquor quando associado a outros antirretrovirais.

Experiência clínica

Num estudo clínico duplo cego de 48 semanas, em pacientes adultos sem tratamento prévio, a combinação de abacavir, lamivudina e zidovudina mostrou um efeito antiviral equivalente à combinação de indinavir, lamivudina e zidovudina na análise primária de eficácia. Numa análise secundária em pacientes com níveis plasmáticos basais de RNA do HIV-1 acima de 100.000 cópias/mL, os pacientes recebendo a combinação contendo indinavir apresentaram uma resposta superior. Pacientes com RNA do HIV-1 abaixo de 100.000 cópias/mL apresentaram respostas equivalentes em ambos os tratamentos.

Um regime de abacavir e lamivudina uma vez ao dia foi investigado em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado (CNA30021) de 770 pacientes adultos vivendo com HIV e sem tratamento prévio. Eles foram randomizados para receber Ziagenavir® 600 mg uma vez ao dia ou 300 mg duas vezes ao dia, ambos em associação com lamivudina 300 mg uma vez ao dia e efavirenz 600 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram estratificados na linha de base de acordo com o RNA de HIV-1 no plasma inferior ou igual a 100.000 cópias/mL ou mais de 100.000 cópias/mL. A duração do tratamento duplo-cego foi de, pelo menos, 48 semanas. Os resultados estão resumidos na tabela abaixo.

Resposta Viroológica Baseada no RNA de HIV-1 no plasma de menos de 50 cópias/mL da População ITT exposta na Semana 48

População	ABC uma vez ao dia + 3TC + EFV (N = 384)	ABC duas vezes ao dia + 3TC + EFV (N = 386)
Subgrupo pelo RNA na linha de base		
Menor ou igual a 100.000 cópias/mL	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Maior que 100.000 cópias/mL	112/167 (67%)	116/169 (69%)
População total	253/384 (66%)	261/386 (68%)

O grupo com abacavir uma vez ao dia demonstrou ser não-inferior quando comparado ao grupo de administração duas vezes ao dia nos subgrupos de carga viral global e linha de base. A incidência de eventos adversos relatados foi similar nos dois grupos de tratamento.

A análise genotípica foi testada para todos os indivíduos com falência virológica(confirmado com RNA do HIV maior de 50 cópias/mL). Houve uma incidência global baixa de falência virológica em ambos os grupos de tratamento (10% para o grupo com administração uma vez ao dia e 8% para o grupo com administração duas vezes ao dia).

Adicionalmente, a genotipagem foi restrita a amostras de RNA de HIV-1 no plasma maiores que 500 cópias/mL. Esses fatores resultaram em um pequeno tamanho de amostra. Portanto, não poderiam ser tiradas conclusões definitivas sobre as diferenças nas mutações emergentes ao tratamento entre os dois grupos tratados. O resíduo 184 de aminoácidos da transcriptase reversa foi, consistentemente, a posição mais frequente das mutações associadas a resistência aos ITRN (M184V ou M184I). A segunda mutação mais frequente foi L74V. Mutações Y115F e K65R eram incomuns.

Num estudo comparando combinações ITRN não cegas (com ou sem nelfinavir cego) em crianças, uma porção significativamente maior tratada com abacavir e lamivudina (73%) ou abacavir e zidovudina (70%) apresentou níveis de RNA do HIV-1 \leq 400 cópias/mL em 24 semanas, comparados àqueles tratados com lamivudina e zidovudina (44%). Em criança com extensa exposição antirretroviral, um efeito modesto, porém sustentado foi observado com a combinação de abacavir, lamivudina e zidovudina.

Na terapêutica de pacientes previamente tratados, dados limitados demonstram que a associação de abacavir aos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa garante um benefício adicional na redução da carga viral e no aumento da contagem de células CD4. O grau de benefício dependerá da natureza e duração do tratamento anterior, o qual poderá ter induzido resistência cruzada ao abacavir.

The Antiretroviral Pregnancy Registry

O Antiretroviral Pregnancy Registry recebeu relatos prospectivos de mais de 2.000 casos de exposição ao abacavir durante a gravidez que resultaram em bebês nascidos com vida. Estes compreendem mais de 800 exposições durante o primeiro trimestre e 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 (95% IC) das deficiências congênitas no primeiro trimestre foi de 3,1% (2,0; 4,4%) e no segundo/terceiro trimestre 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.

**Propriedades farmacocinéticas****Absorção**

O abacavir é rapidamente absorvido após a administração oral e sua biodisponibilidade absoluta, nos pacientes adultos, é de cerca de 83%. Após a administração oral, o tempo médio ($t_{máx}$) do alcance das concentrações séricas máximas do abacavir é de aproximadamente 1,5 hora com os comprimidos e de cerca de 1 hora com a solução oral. Não se observaram diferenças entre a área sob a curva (AUC) obtida com os comprimidos e a obtida com a solução oral. Nas doses terapêuticas (300 mg duas vezes ao dia), a $C_{máx}$ estável obtida com os comprimidos de abacavir é de aproximadamente 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e a AUC durante um intervalo de administração de 12 horas é de cerca de 6,02 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ (AUC diária de aproximadamente 12,0 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$). O valor da $C_{máx}$ obtido com a administração da solução oral é ligeiramente superior ao obtido com os comprimidos. Após uma dose de 600 mg de **Ziagenavir®** comprimidos, a $C_{máx}$ média do abacavir foi de aproximadamente 4,26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e a AUC média foi de 11,95 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$.

A ingestão de alimentos retarda a absorção e diminui a $C_{máx}$, mas, de modo geral, não afeta as concentrações plasmáticas (AUC). Portanto, **Ziagenavir®** pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

Após a administração intravenosa, o volume aparente de distribuição foi de cerca de 0,8 L/kg, e isso indica que o abacavir penetra livremente nos tecidos corporais. Estudos realizados em pacientes vivendo como HIV demonstraram que o abacavir apresenta boa penetração no líquor, e a proporção líquor/AUC plasmática oscila entre 30% e 44%. Um estudo de Fase I sobre farmacocinética investigou a penetração do abacavir no líquor após a administração de 300 mg duas vezes ao dia. Uma hora e meia após a administração, a concentração média do abacavir no líquor foi de 0,14 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Em outro estudo sobre farmacocinética no qual houve administração de doses de 600 mg duas vezes ao dia, a concentração de abacavir no líquor aumentou, com o tempo, de cerca de 0,13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ entre 0,5 e 1 hora após a administração para aproximadamente 0,74 $\mu\text{g}/\text{mL}$ após 3 a 4 horas. Embora as concentrações máximas possam não ser atingidas em 4 horas, os valores observados são nove vezes mais altos que a Cl_{so} do abacavir, de 0,08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ou 0,26 μM . Estudos *in vitro* indicam que o abacavir, nas concentrações terapêuticas, liga-se apenas em níveis baixos ou moderados às proteínas plasmáticas (~49%). Isso indica baixa probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas por deslocamento das ligações às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado, com excreção renal de menos de 2% da dose, como composto inalterado. As principais vias de metabolização no homem se dão através da desidrogenase alcoólica e da glicuronidação, produzindo-se 5'-carboxílico e 5'-glicuronídeo, que representam cerca de 66% da dose excretada na urina.

Eliminação

A meia vida do abacavir é de aproximadamente 1,5 hora. Após múltiplas doses orais de 300 mg duas vezes ao dia, não existe acúmulo significativo da droga. O abacavir é eliminado através do metabolismo hepático, com subsequente excreção urinária dos principais metabólitos. Os metabólitos e o abacavir não metabolizados representam 83% da dose excretada na urina; o remanescente é eliminado através das fezes.

Populações Especiais**Crianças**

Esses pacientes absorvem o abacavir satisfatória e rapidamente após a administração da solução oral. Os parâmetros farmacocinéticos em crianças são comparáveis aos dos adultos, com variabilidade mínima das concentrações plasmáticas (ver Posologia). A dose recomendada para crianças de 3 meses a 12 anos de idade é de 8 mg/kg duas vezes ao dia, o que propicia concentrações plasmáticas médias ligeiramente mais altas. Isso assegura que a maioria dos pacientes atinja concentrações terapêuticas equivalentes às obtidas em adultos tratados com 300 mg duas vezes ao dia.

Os dados de segurança existentes são insuficientes para recomendar o uso de **Ziagenavir®** em crianças com menos de 3 meses de idade. Os limitados dados disponíveis indicam que uma dose de 2 mg/kg em recém-nascidos com menos de 30 dias de vida fornece AUC similares ou maiores em comparação à dose de 8 mg/kg administrada a crianças mais velhas.

Idosos

A farmacocinética do abacavir não foi estudada em pacientes com mais de 65 anos de idade. No tratamento de idosos, deve-se considerar que os casos de redução da função hepática, renal e cardíaca, bem como de doenças concomitantes e de uso de outros tratamentos medicamentosos, são mais frequentes.

Pacientes com insuficiência renal

O abacavir é primariamente metabolizado pelo fígado, e cerca de 2% é excretado na urina como fármaco inalterado. Sua farmacocinética em pacientes com insuficiência renal grave é similar à dos que apresentam função renal normal. Portanto, não existe necessidade de ajuste de dose para pacientes com disfunção renal.

Pacientes com insuficiência hepática

O abacavir é metabolizado principalmente no fígado. Sua farmacocinética foi estudada em pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação Child-Pugh de 5 a 6). Os resultados demonstraram aumento médio de 1,89 vez da AUC do abacavir e de 1,58 vez de sua meia vida. As AUC dos metabólitos do abacavir não foram modificadas pela insuficiência hepática. No entanto, ocorreu redução das taxas de formação e eliminação.

Para alcançar níveis de exposição que estejam dentro da faixa terapêutica de pacientes sem disfunção hepática, deve-se administrar 200 mg de abacavir duas vezes ao dia a indivíduos com insuficiência hepática leve. Não se estudou a farmacocinética em pacientes que apresentam insuficiência hepática moderada ou grave. Dessa forma, **Ziagenavir®** não é recomendado para esse grupo.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

O uso de **Ziagenavir®** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao abacavir ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave ou moderada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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.
- **Ziagenavir®** 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 **Ziagenavir®**. 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 **Ziagenavir®**, o diagnóstico clínico de suspeita de reação de hipersensibilidade deve apoiar a tomada de decisão clínica.
- **Ziagenavir®** 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 **Ziagenavir®** 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 **Ziagenavir®**, 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 **Ziagenavir®** estiver sob consideração, deve-se estabelecer o motivo da interrupção. **Se não for possível excluir a reação de hipersensibilidade, o uso de Ziagenavir®, 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 **Ziagenavir®**. 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 **Ziagenavir®** ou com qualquer outro medicamento contendo abacavir e a reintrodução desses medicamentos deve ser feito 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 ou erupção cutânea 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 se agravam com a continuação do tratamento e podem representar risco à vida. Mas, de modo geral, desaparecem com a descontinuação do uso de **Ziagenavir®**.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose

Houve relatos de casos de acidose láctica e de hepatomegalia grave com esteatose (alguns fatais) devido ao uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos, isolados ou em combinação, inclusive o abacavir, no tratamento da infecção pelo HIV. A maioria dos casos ocorreu entre as mulheres.

As características clínicas que podem ser indicativas de desenvolvimento de acidose láctica incluem fraqueza generalizada, anorexia e perda de peso súbita e inexplicável, além de sintomas gastrintestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia).

Deve-se ter cuidado ao administrar **Ziagenavir®**, sobretudo àquelas pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos de doenças hepáticas. O tratamento com **Ziagenavir®** deve ser suspenso se o paciente apresentar sintomas clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica, com ou sem hepatite (que podem incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações marcantes de transaminases).

**Redistribuição de gordura**

Observaram-se, separadamente ou em associação, redistribuição ou acúmulo de gordura corporal, incluindo-se obesidade central, acúmulo de gordura dorsocervical (Giba), emagrecimento periférico, emagrecimento facial, hipertrofia das mamas, níveis elevados de lipídeos no soro e glicose no sangue, foram observados separadamente ou em associação, em alguns pacientes sob tratamento antirretroviral combinado (ver Reações Adversas).

Embora todos os membros das classes de produtos medicinais dos inibidores da protease (PI) e dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) tenham sido associados a um ou mais desses eventos adversos específicos ligados a uma síndrome geral comumente denominada de lipodistrofia, os dados indicam haver diferenças de riscos entre os membros individuais das respectivas classes terapêuticas.

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

As consequências de longo prazo desses eventos são atualmente desconhecidas.

O exame clínico deve incluir a avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. É preciso considerar a medição dos níveis séricos de lipídeos e dos níveis sanguíneos de glicose. Os distúrbios relacionados aos lipídeos devem receber tratamento clínico apropriado.

Síndrome da reconstituição imune

Podem surgir, nos pacientes vivendo com HIV com deficiência imune grave na ocasião do início do tratamento antirretroviral (TARV), reações inflamatórias a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais causadoras de sérios problemas clínicos ou do agravamento de sintomas. Essas reações foram tipicamente observadas nas primeiras semanas (ou meses) após o início do TARV. Exemplos relevantes disso são retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados sem demora, dando-se início ao 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.

Infecções oportunistas

Os pacientes sob tratamento com **Ziagenavir®** ou qualquer outro antirretroviral podem desenvolver infecções oportunistas e outras complicações relacionadas à infecção pelo HIV. Portanto, esses pacientes devem permanecer sob acompanhamento clínico de médicos especializados no tratamento de doenças associadas à infecção pelo HIV.

Transmissão da infecção

É preciso advertir os pacientes de que os atuais tratamentos antirretrovirais, incluindo-se **Ziagenavir®**, não evitam o risco de transmissão de HIV através de contato sexual ou contaminação sanguínea. Deve-se continuar tomando as precauções apropriadas.

Infarto do miocárdio

Um estudo epidemiológico prospectivo, observacional, planejado para investigar o índice de infarto do miocárdio em pacientes sob tratamento antirretroviral combinado, correlacionou o uso de abacavir, no período anterior de seis meses, com o aumento do risco de infarto do miocárdio. Em uma análise combinada de estudos clínicos patrocinados pela GSK, não se observou nenhum aumento do risco de infarto do miocárdio 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 no que diz respeito à relação entre o tratamento com abacavir e o risco de infarto do miocárdio.

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

Solução oral

Ziagenavir® solução oral contém sorbitol, que pode causar dor abdominal e diarreia. O sorbitol é metabolizado para frutose e se mostra, portanto, inadequado para pacientes com intolerância hereditária a esse tipo de açúcar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Não há dados atualmente disponíveis que sugiram que **Ziagenavir®** afeta a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

Carcinogênese/mutagênese

O abacavir não foi mutagênico nos testes bacterianos, mas mostrou atividade *in vitro* no teste de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, no teste de linfoma em camundongos e no teste de micronúcleo *in vivo*. Isso é compatível com a atividade conhecida de outros análogos de nucleosídeos. Esses resultados indicam que o abacavir é um clastógeno fraco, *in vitro* e *in vivo*, nas elevadas concentrações do teste.

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 hipoderme 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.

**Toxicologia Reprodutiva**

Demonstrou-se que pode haver transferência placentária do abacavir e/ou dos metabólitos a ele relacionados em animais. Evidências de toxicidade para os embriões e fetos em desenvolvimento ocorreram apenas em ratos cujas mães receberam doses tóxicas de 500 mg/kg/dia ou mais. Essa dosagem equivale à proporção de 32 a 35 vezes a exposição terapêutica humana baseada na AUC. Os achados incluíram edema fetal, variações e malformações, reabsorções, diminuição do peso fetal e aumento de natimortos. A dose com a qual não houve efeitos sobre o desenvolvimento pré ou pós-natal foi de 160 mg/kg/dia. Essa dosagem é equivalente a uma exposição cerca de dez vezes maior que a dos seres humanos. Não se observaram resultados similares em coelhos. Um estudo sobre fertilidade em ratos mostrou que doses de até 500 mg/kg de abacavir não surtiram efeito sobre a fertilidade masculina nem feminina.

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.

Gravidez e lactação

Ziagenavir® foi avaliado a partir do *The Antiretroviral Pregnancy Registry* em mais de 2.000 mulheres durante a gravidez e no pós-parto. Dados de estudos em humanos disponíveis a partir do *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostraram um aumento do risco das principais deficiências congênitas para abacavir em comparação com a taxa de base (ver Experiência Clínica, em Características Farmacológicas). No entanto, não existem ensaios adequados e bem controlados em mulheres grávidas e a segurança do uso de **Ziagenavir®** durante a gravidez não foi estabelecida. O abacavir tem sido associado a achados de estudos reprodutivos em animais (ver acima em Carcinogênese/mutagênese, Toxicologia Reprodutiva e Toxicologia e/ou Farmacologia Animal). Portanto, a administração de **Ziagenavir®** na gravidez deve ser considerada somente se o benefício para a mãe for maior que o risco para o feto.

Houve relatos de elevações transitórias leves dos níveis séricos de lactato, talvez causadas por disfunção mitocondrial, em recém-nascidos e bebês expostos *in utero* ou no periparto a ITRN. A relevância clínica dessas elevações é desconhecida. Houve também relatos de casos muito raros de atraso do desenvolvimento, convulsões e outras doenças neurológicas. No entanto, não se estabeleceu relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRN *in utero* ou no periparto. Tais achados não afetam as atuais recomendações relativas ao tratamento antirretroviral de mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

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

Em um estudo após administração oral repetida de 300 mg de abacavir duas vezes ao dia (administrado como a associação abacavir + lamivudina + zidovudina), a proporção leite materno: soro materno foi de 0,9. A maioria das crianças (8 de 9) não apresentaram níveis detectáveis de abacavir (ensaio de sensibilidade 16ng/mL). Não foram avaliados os níveis intracelulares de trifosfato de carbovir (metabólito ativo do abacavir) em crianças pós-amamentação, portanto, a relevância clínica das concentrações séricas desses componentes é desconhecida.

Categoria C de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O abacavir tem baixo potencial de interações medicamentosas, considerando-se os resultados dos estudos *in vitro* e suas principais vias metabólicas conhecidas. Esse fármaco não demonstrou potencial para inibir o metabolismo mediado pela enzima 3A4 do citocromo P₄₅₀. Nos estudos *in vitro*, o abacavir tampouco demonstrou interagir com as drogas metabolizadas pelas enzimas CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2D6.

Não se observou indução do metabolismo hepático nos estudos clínicos. Portanto, é baixo o potencial de interações medicamentosas com antirretrovirais inibidores da protease e de outras substâncias metabolizadas pelas principais enzimas do sistema P₄₅₀. Estudos clínicos demonstram que não há interações clinicamente significativas entre o abacavir, a zidovudina e a lamivudina.

etanol

O metabolismo do abacavir é alterado pelo uso concomitante de etanol, e isso resulta no aumento de aproximadamente 41% da AUC do abacavir. Dado o padrão de segurança desse fármaco, tais achados não são clinicamente significativos. O abacavir não altera o metabolismo do etanol.

metadona

Em um estudo sobre farmacocinética, a administração concomitante de 600 mg de abacavir duas vezes ao dia e de metadona mostrou redução de 35% da C_{máx} do abacavir e atraso do T_{máx} de uma hora. A AUC do abacavir, porém, não foi afetada. Essas alterações da farmacocinética do abacavir não são clinicamente significativas. Nesse estudo, o abacavir aumentou o *clearance* sistêmico médio da metadona em aproximadamente 22%. A alteração não é clinicamente relevante para a maioria dos pacientes, mas um ajuste de dosagem da metadona pode ser ocasionalmente necessário.

Retinoides

Compostos retinoicos, como a isotretinoína, são eliminados através da desidrogenase alcoólica. A interação com o abacavir é possível, porém não foi estudada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C. O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Ziagenavir® solução oral deve ser descartado após 2 meses de aberto.

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

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

Após aberto, válido por 2 meses.

Aspecto físico/características organolépticas

Solução amarela, límpida a ligeiramente opalescente, com odor de fruta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Ziagenavir® pode ser ingerido com ou sem alimentos. **Ziagenavir®** está disponível nas formulações comprimido e solução oral. A terapia deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento de infecções por HIV.

Use a seringa para dosagem oral incluída na embalagem para medir a dose com precisão.

1. Retire a tampa do frasco.
2. Empurre o adaptador de plástico para o gargalo do frasco, segurando o frasco com firmeza.
3. Insira a seringa firmemente no adaptador.
4. Gire o frasco para baixo.
5. Puxe o êmbolo da seringa até que a quantidade correta seja retirada.
6. Recoloque o frasco na posição vertical e retire a seringa do adaptador.
7. Recoloque a tampa no frasco e aperte-a.
8. Administre a dose na boca, colocando a ponta da seringa contra a parte interna da bochecha. Pressione o êmbolo lentamente, enquanto engole. Um rápido esguicho na parte posterior da garganta pode fazê-lo engasgar.

Depois do uso, a seringa não deve ser deixada no frasco e deve ser cuidadosamente lavada com água limpa.

Posologia

Adultos e adolescentes maiores de 12 anos

A dose recomendada de **Ziagenavir®** é de 300 mg (15 mL) duas vezes ao dia.

Crianças com idade de 3 meses a 12 anos

A dose recomendada de **Ziagenavir®** é de 8 mg/kg duas vezes ao dia, até a dose máxima de 600 mg (30 mL) ao dia.

Crianças com menos de 3 meses de idade

Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Ziagenavir®** em pacientes nesta faixa etária (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Ziagenavir® pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Ziagenavir® está disponível nas formulações comprimido e solução oral. A terapia deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento de infecções por HIV.

Pacientes com insuficiência renal

Não há necessidade de ajuste de dose (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes com insuficiência hepática

O abacavir é metabolizado primariamente pelo fígado. A dose recomendada de **Ziagenavir®** a pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação Child-Pugh de 5 a 6) é de 200 mg (10 mL) duas vezes ao dia. A fim de permitir ajuste de dose para esses pacientes, recomenda-se a utilização de **Ziagenavir®** solução oral.

Não estão disponíveis dados de segurança e de farmacocinética relacionados ao uso de **Ziagenavir®** em pacientes com insuficiência hepática moderada ou severa (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades farmacocinéticas). Portanto, não é recomendado o uso de **Ziagenavir®** para esse grupo de pacientes, a não ser que o benefício seja superior ao risco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Não está claro se muitos dos outros eventos adversos relatados relacionam-se ao uso de **Ziagenavir®**, da ampla gama de medicamentos utilizados no tratamento de controle da infecção por HIV ou à própria doença.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Ziagenavir® solução oral



Muitos dos eventos relacionados abaixo (náuseas, vômito, diarreia, febre, fadiga ou erupção cutânea) ocorrem normalmente como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir. Assim, os pacientes que manifestam algum desses sintomas devem ser cuidadosamente avaliados no que diz respeito à reação de hipersensibilidade. Se houve descontinuação do uso de Ziagenavir® no caso de pacientes que apresentaram algum desses sintomas e se decida introduzi-lo novamente, isso só deve ser feito sob supervisão médica direta (ver, em Advertências e Precauções, o item Considerações Especiais Após a Interrupção do Tratamento com Ziagenavir®). A maioria das reações adversas listadas abaixo não foi limitante do tratamento. Usou-se a seguinte convenção para classificá-las: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100, <1/10), incomuns (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000) e muito raras (<1/10.000).

Dados de estudos clínicos

Reações comuns >1/100 e <1/10: anorexia, dor de cabeça, náusea, vômito ou diarreia, febre, letargia ou fadiga

Em estudos clínicos controlados, foram raras as anormalidades laboratoriais relacionadas ao tratamento com Ziagenavir®. Não houve diferenças entre a incidência observada nos pacientes tratados com o medicamento e a dos grupos de controle.

Dados pós-comercialização

Reações comuns (>1/100 e <1/10): hiperlactatemia e erupção cutânea (sem sintomas sistêmicos)

Reações raras (>1/10.000 e <1.000): acidose láctica (ver Advertências e Precauções) e pancreatite (não se estabeleceu relação causal com o uso de Ziagenavir®)

Reações muito raras (<1/10.000): eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson* enecrólise epidérmica tóxica

Também foi relatado redistribuição/acúmulo de gordura corporal; a incidência desse evento depende de múltiplos fatores, entre eles a combinação específica de agentes antirretrovirais (ver Advertências e Precauções)

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 gastrintestinal:	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

*ocorrem 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 caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nos estudos clínicos, os pacientes receberam doses únicas de até 1.200 mg e doses diárias de até 1.800 mg do abacavir. Não houve relatos de reações adversas inesperadas. Os efeitos de doses maiores são desconhecidos.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde
Ziagenavir® solução oral



Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado para detectar toxicidade (ver Reações Adversas) e, se necessário, aplicar tratamento padrão de suporte. Não se sabe se o abacavir pode ser removido por diálise peritoneal ou por hemodiálise.

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

III – DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0234

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Inc. – 7.333 Mississauga Road North
Mississauga, Ontário, L5N 6L4 – Canadá

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

Estrada dos Bandeirantes, 8.464, Rio de Janeiro, RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

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

Ziagenavir_sol_GDS27_IPI08_L0439



SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/12/2014

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
16/08/2013	0682221/13-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/08/2013	0682221/13-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/08/2013	<u>Bula do Profissional de Saúde</u> -Dizeres Legais -Advertências e Precauções -Reações Adversas <u>Bula do Paciente</u> -Dizeres Legais -O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os males este medicamento pode me causar?	VP e VPS	300 mg com rev ct 6 bl al plas br opc x 10 20 mg/ml sol or ct fr plas opc x 240 ml
29/11/2013	1012832/13-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	1012832/13-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	<u>Bula do Profissional de Saúde</u> -Dizeres Legais -Advertências e Precauções <u>Bula do Paciente</u> -Dizeres Legais	VP e VPS	300 mg com rev ct 6 bl al plas br opc x 10 20 mg/ml sol or ct fr plas opc x 240 ml
14/06/2014	0473057/14-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2014	0473057/14-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2014	<u>Bula do Profissional de Saúde</u> -Advertências e Precauções	VPS	300 mg com rev ct 6 bl al plas br opc x 10 20 mg/ml sol or ct fr plas opc x 240 ml
25/09/2014	0798465/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798465/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	<u>Bula do Profissional de Saúde</u> -Identificação do Medicamento -Advertências e Precauções -Interações Medicamentosas -Reações Adversas -Dizeres legais <u>Bula do Paciente</u> -Identificação do Medicamento -O que devo saber antes de usar este medicamento? -Interações medicamentosas -Quais os males que este medicamento pode me causar? -Dizeres legais	VP e VPS	300 mg com rev ct 6 bl al plas br opc x 10 20 mg/ml sol or ct fr plas opc x 240 ml

15/12/2014	1121884/14-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2014	1121884/14-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2014	<u>Bula do profissional de saúde</u> -Características farmacológicas -Contraindicações -Advertências e precauções -Posologia e modo de usar -Reações adversas <u>Bula do paciente</u> -Quando não devo usar este medicamento? -O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	300 mg com rev ct 6 bl al plas br opc x 10 20 mg/ml sol or ct fr plas opc x 240 ml
23/01/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2015	<u>Bula do paciente</u> -COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? -COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	300 mg com rev ct 6 bl al plas br opc x 10