

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ziagen 300 mg comprimidos revestidos por película.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de abacavir (sob a forma de sulfato)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimidos)

Os comprimidos ranhurados são amarelos, biconvexos, oblongos e gravados com GX 623 em ambas as faces.

O comprimido pode ser dividido em duas metades iguais.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Ziagen está indicado na terapêutica antirretrovírica de associação para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos, adolescentes e crianças (ver secções 4.4 e 5.1).

A demonstração do benefício de Ziagen baseia-se principalmente nos resultados de ensaios clínicos realizados com regime duas vezes por dia, em doentes adultos sem tratamento prévio em terapêutica de associação (ver secção 5.1).

Antes do início da terapêutica com abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA-B\*5701 em qualquer doente infetado pelo VIH, independentemente da sua origem étnica (ver secção 4.4). O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B\*5701.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Ziagen deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção pelo VIH.

Ziagen pode ser tomado com ou sem alimentos.

Para assegurar a administração integral da dose, o(s) comprimido(s) devem preferencialmente ser tomados inteiros.

Ziagen está também disponível em solução oral para utilização em crianças acima de três meses de idade e com peso inferior a 14 kg e em doentes para os quais os comprimidos não sejam apropriados.

Alternativamente, para doentes que sejam incapazes de engolir comprimidos, o(s) comprimido(s) podem ser esmagados e adicionados a uma pequena quantidade de alimentos

semissólidos ou líquidos, devendo a totalidade dessa mistura ser consumida imediatamente (ver secção 5.2).

Adultos, adolescentes e crianças (com peso de pelo menos 25 kg):

A dose recomendada de Ziagen é de 600 mg por dia. Esta pode ser administrada como 300 mg (um comprimido) duas vezes por dia ou 600 mg (dois comprimidos) uma vez por dia (ver secções 4.4 e 5.1).

Crianças (com peso inferior a 25 kg):

São recomendadas dosagens de acordo com intervalos de peso corporal para os comprimidos de Ziagen.

*Crianças com peso  $\geq 20$  kg e  $< 25$  kg:* A dose recomendada é de 450 mg por dia. Esta pode ser administrada como 150 mg (metade de um comprimido) de manhã e 300 mg (um comprimido inteiro) à noite ou como 450 mg (um comprimido e meio) uma vez por dia.

*Crianças com peso entre 14 e  $< 20$  kg:* A dose recomendada é de 300 mg por dia. Esta pode ser administrada como 150 mg (metade de um comprimido) duas vezes por dia ou como 300 mg (um comprimido inteiro) uma vez por dia.

*Crianças com menos de três meses de idade:* A experiência clínica em crianças de idade inferior a três meses é limitada e é insuficiente para propor recomendações posológicas específicas (ver secção 5.2).

Os doentes a fazer a transição do regime de administração de duas tomas por dia para o regime de toma única diária devem tomar a dose única diária recomendada (como descrito acima) aproximadamente 12 horas após a segunda toma da dose diária e depois continuar a tomar a dose única diária recomendada (como descrito acima) aproximadamente a cada 24 horas. Ao mudar novamente para um regime de duas tomas por dia, os doentes devem tomar a dose diária recomendada duas vezes por dia aproximadamente 24 horas após a última dose da dose única diária.

Populações especiais

*Compromisso renal*

Não é necessário ajuste da dose de Ziagen em doentes com disfunção renal. No entanto, Ziagen não é recomendado em doentes com doença renal terminal (ver secção 5.2).

*Compromisso hepático*

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não é possível fazerem-se recomendações posológicas definitivas em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6). Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de abacavir, a menos que se considere necessário. Se for utilizado abacavir em doentes com compromisso hepático ligeiro, então é necessária uma monitorização cuidadosa, incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível (ver secções 4.4 e 5.2).

*Idosos*

Atualmente, não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes de idade superior a 65 anos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade ao abacavir ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Ver secções 4.4 e 4.8.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### ***Reações de hipersensibilidade*** (ver também secção 4.8):

O abacavir está associado com um risco de reações de hipersensibilidade (RHS) (ver secção 4.8) caracterizadas por febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multissistémico. Foram observadas reações de hipersensibilidade com abacavir, algumas das quais foram potencialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratadas de forma apropriada.

O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que possuam o alelo HLA-B\*5701. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo.

Assim, deve manter-se o seguinte:

- o estado de HLA-B\*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica.

- Ziagen nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B\*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B\*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir (por exemplo Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- **Ziagen tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B\*5701, se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção do tratamento com Ziagen após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação potencialmente fatal.

- Após interromper o tratamento com Ziagen devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, **Ziagen ou qualquer outro medicamento contendo abacavir** (por exemplo Kivexa, Trizivir, Triumeq) **não pode nunca ser reiniciado**.

- Reintroduzir medicamentos contendo abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibilidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte.

- A fim de evitar a reiniciação de abacavir, os doentes que tenham apresentado uma suspeita de reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a desfazer-se dos comprimidos de Ziagen não utilizados.

##### *Descrição clínica da reação de hipersensibilidade ao abacavir*

As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica**.

Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea. Outros sinais e sintomas que foram observados como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir estão descritos em detalhe na secção 4.8 (Descrição das reações adversas selecionadas), incluindo sintomas respiratórios e gastrointestinais. É importante referir que esses sintomas **poderão confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite**.

Os sintomas relacionados com a reação de hipersensibilidade agravam com a continuação da terapêutica e podem pôr a vida em risco. Estes sintomas resolvem-se geralmente com a interrupção de abacavir.

Raramente, os doentes que pararam de tomar abacavir por razões que não os sintomas de reação de hipersensibilidade também tiveram reações potencialmente fatais horas após o reinício da terapêutica com abacavir (ver Secção 4.8 Descrição das reações adversas seleccionadas). Nestes doentes, o reinício de abacavir tem de ser feito num local em que a assistência médica seja facilmente disponibilizada.

#### Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

#### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

#### Pancreatite

Foi notificada pancreatite, mas a relação causal com o tratamento com abacavir não é clara.

#### Terapêutica nucleósida tripla

Em doentes com carga vírica elevada (> 100.000 cópias/ml) a escolha de uma associação tripla de abacavir, lamivudina e zidovudina requer cuidadosa avaliação (ver secção 5.1).

Tem havido notificações de uma elevada taxa de falência virológica e de aparecimento de resistência, num estadio inicial, quando o abacavir foi associado a tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina num regime uma vez por dia.

#### Doença hepática

A segurança e eficácia de Ziagen não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática significativa subjacente. Ziagen não está recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm um aumento da frequência de anomalias na função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a paragem ou interrupção do tratamento nestes doentes.

#### Doentes coinfectados com o vírus da hepatite B ou C crónica

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar a informação relevante para estes medicamentos.

#### Doença renal

Ziagen não deve ser administrado a doentes com doença renal terminal (ver secção 5.2).

#### Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

#### Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença pelo VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

#### Infeções oportunistas

Os doentes em tratamento com Ziagen, ou com qualquer outra terapêutica antirretrovírica, podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. Devem, por isso, manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento destas doenças relacionadas com a infeção VIH.

#### Enfarte do Miocárdio

Estudos observacionais mostraram uma associação entre enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de terapêutica antirretrovírica. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos cohort observacionais e de ensaios randomizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Até à data, não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando prescrever Ziagen deve tomar ações para minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo fumar, hipertensão e hiperlipidemia).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O potencial para interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450 envolvendo o abacavir é baixo. Estudos *in vitro* demonstraram que o abacavir tem potencial para inibir o citocromo P450 1A1 (CYP1A1). O citocromo P450 não tem um papel relevante no metabolismo do abacavir e o abacavir demonstra potencial limitado para inibir o metabolismo mediado pelo CYP 3A4. O abacavir, em concentrações clinicamente significativas, também mostrou não inibir as enzimas CYP 2C9 ou CYP 2D6, *in vitro*. Nos ensaios clínicos realizados não se observou indução do metabolismo hepático. Deste modo, o potencial para interações com antirretrovíricos IPs e outros medicamentos metabolizados pelas principais enzimas do citocromo P450 é baixo. Os ensaios clínicos mostraram que não há interações clinicamente significativas entre o abacavir, zidovudina e lamivudina.

Devido à sua ação sobre as UDP-glucuroniltransferases, os indutores enzimáticos potentes tais como a rifampicina, fenobarbital e fenitoína, podem diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas do abacavir.

*Etanol*: o metabolismo do abacavir é alterado pela ingestão concomitante de etanol, induzindo um aumento de cerca de 41% na AUC do abacavir. Estes resultados não se consideram clinicamente significativos. O abacavir não tem efeito no metabolismo do etanol.

*Metadona*: num ensaio clínico farmacocinético, a administração concomitante de 600 mg de abacavir, duas vezes por dia, e de metadona, causou uma diminuição de 35% na  $C_{max}$  do abacavir, e um atraso de uma hora no  $t_{max}$  mas a AUC não foi alterada. As alterações na farmacocinética do abacavir não são consideradas clinicamente relevantes. Neste ensaio clínico, o abacavir aumentou a depuração sistêmica média da metadona em cerca de 22%. A indução de enzimas metabolizantes de drogas não pode contudo ser excluída. Os doentes em tratamento com metadona e abacavir devem ser monitorizados para evidenciar o desaparecimento de sintomas indicadores de uso de doses subótimas e ocasionalmente, poderá ser necessária nova titulação da dose de metadona.

*Retinoides*: os compostos retinoicos são eliminados via desidrogenase alcoólica. A interação com o abacavir é possível mas não foi estudada.

*Riociguat*: O abacavir inibe o CYP1A1 *in vitro*. A administração concomitante de uma dose única de riociguat (0.5 mg) a doentes com VIH a receber a associação de abacavir/dolutegravir/lamivudina (600mg/50mg/300mg uma vez por dia) levou a uma AUC(0-∞) de riociguat aproximadamente três vezes superior comparativamente à AUC(0-∞) de riociguat histórica notificada em indivíduos saudáveis. Poderá ser necessário reduzir a dose de riociguat. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de riociguat para recomendações posológicas.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Como regra geral, devem ser tidos em consideração quer os dados em animais quer a experiência clínica em mulheres grávidas quando se decidir utilizar fármacos antirretrovíricos para o tratamento da infeção pelo VIH em mulheres grávidas e, conseqüentemente, para a redução do risco da transmissão vertical do VIH ao recém-nascido.

Os estudos em animais mostraram toxicidade no desenvolvimento embrionário e fetal no rato, mas não no coelho (ver secção 5.3). O abacavir demonstrou ser carcinogénico nos modelos animais (ver secção 5.3). A relevância clínica destes dados no ser humano é desconhecida. Demonstrou-se ocorrer transferência placentar do abacavir e/ou dos seus metabolitos relacionados no ser humano.

Em mulheres grávidas, mais de 800 gravidezes após exposição durante o primeiro trimestre e mais de 1000 gravidezes após exposição durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez indicam ausência de malformações ou efeitos fetais/neonatais com abacavir. Com base nestes dados, o risco de malformações é improvável no ser humano.

### *Disfunção mitocondrial*

Os análogos dos nucleósidos e nucleótidos demonstraram causar, *in vitro* e *in vivo*, lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleósidos (ver secção 4.4).

### Amamentação

Abacavir e os seus metabolitos são excretados no leite de ratos fêmea lactantes. O abacavir também é excretado no leite humano. Não estão disponíveis dados sobre a segurança do abacavir quando administrado a bebés com menos de três meses de idade. Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

### Fertilidade

Estudos em animais mostraram que o abacavir não teve efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

Para muitas das reações adversas notificadas, não está estabelecida a sua relação com Ziagen, com a grande variedade de medicamentos utilizados no controlo da infeção pelo VIH ou se resultam da doença subjacente.

Muitas das reações adversas listadas abaixo ocorrem frequentemente (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade a abacavir. Assim, os doentes com qualquer destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para despiste desta reação de hipersensibilidade (ver secção 4.4). Foram notificados, muito raramente, casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, nos casos em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestes casos, deverão interromper-se permanentemente os medicamentos que contenham abacavir.



Muitas das reações adversas não foram limitativas do tratamento. A seguinte convenção foi usada para a sua classificação: muito frequentes (> 1/10), frequentes (> 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (> 1/1.000 a < 1/100), raros (> 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000).

#### Doenças do metabolismo e da nutrição

*Frequentes:* anorexia

*Muito raros:* Acidose láctica

#### Doenças do sistema nervoso

*Frequentes:* cefaleias

#### Doenças gastrintestinais

*Frequentes:* náuseas, vômitos, diarreia

*Raros:* pancreatite

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

*Frequentes:* erupções cutâneas (sem sintomas sistêmicos)

*Muito raros:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

*Frequentes:* febre, letargia, fadiga

#### Descrição de Reações Adversas Seleccionadas

##### Hipersensibilidade a abacavir

Os sinais e sintomas desta reacção de hipersensibilidade estão listados abaixo. Estes foram identificados a partir de estudos clínicos ou da vigilância pós-comercialização. Aqueles que foram notificados **em pelo menos 10%** dos doentes com uma reacção de hipersensibilidade estão em negrito.

Quase todos os doentes que desenvolvem reacções de hipersensibilidade irão ter febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticariana) como parte do síndrome, contudo ocorreram reacções sem erupção cutânea ou febre. Outros sintomas chave incluem sintomas gastrointestinais, respiratórios ou constitucionais como letargia ou mal-estar geral.

<i>Pele</i>	<b>Erupção cutânea</b> (normalmente maculopapular ou urticariana)
<i>Trato gastrointestinal</i>	<b>Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal</b> , ulceração na boca
<i>Trato respiratório</i>	<b>Dispneia, tosse</b> , garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória
<i>Diversos</i>	<b>Febre, letargia, mal-estar geral</b> , edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	<b>Cefaleia</b> , parestesia
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Fígado/pâncreas</i>	<b>Aumento dos testes da função hepática</b> , hepatite, insuficiência hepática
<i>Musculosqueléticos</i>	<b>Mialgia</b> , raramente miólise, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase
<i>Urologia</i>	Aumento da creatinina, insuficiência renal

Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e podem ser potencialmente fatais e em casos raros, foram fatais.

Reintroduzir abacavir após uma reação de hipersensibilidade ao abacavir resulta num regresso imediato dos sintomas em algumas horas. Esta recorrência da reação de hipersensibilidade é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. Ocorreram pouco frequentemente reações semelhantes após o reinício de abacavir em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade (ver acima) antes de interromperem abacavir; e foram observados, em ocasiões muito raras, em doentes que reiniciaram a terapêutica sem sintomas precedentes de uma reação de hipersensibilidade (i.e., doentes anteriormente considerados como sendo tolerantes ao abacavir).

#### *Parâmetros metabólicos*

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretrovírica (ver secção 4.4).

#### *Síndrome de Reativação Imunológica*

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

#### *Osteonecrose*

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença pelo VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

#### Alterações em análises laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, as anomalias laboratoriais relacionadas com o tratamento com Ziagen foram pouco frequentes, não tendo sido observadas diferenças na sua incidência entre os doentes tratados com Ziagen e os doentes controlo.

#### População pediátrica

1206 doentes pediátricos infetados pelo VIH com idades entre os 3 meses e os 17 anos foram incluídos no ensaio ARROW (COL105677), 669 dos quais receberam abacavir e lamivudina ou uma vez por dia ou duas vezes por dia (ver secção 5.1). Não foram identificadas questões de segurança adicionais nos indivíduos pediátricos a receber ou uma vez por dia ou duas vezes por dia em comparação com adultos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V\*.

## **4.9 Sobredosagem**

Nos ensaios clínicos realizados, foram administradas doses únicas de Ziagen até 1200 mg e doses diárias até 1800 mg por dia. Não foram notificadas reações adversas adicionais para além das notificadas para doses normais. Desconhecem-se os efeitos de doses superiores. Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade (ver secção

4.8), devendo aplicar-se o tratamento de suporte padrão conforme necessário. Desconhece-se se o abacavir pode ser removido por diálise peritoneal ou hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos, código ATC: J05AF06

#### Mecanismo de ação

O abacavir é um NRTI. É um inibidor seletivo e potente do VIH-1 e VIH-2. O abacavir é metabolizado intracelularmente com formação da fração ativa, carbovir 5' - trifosfato (TP). Os estudos *in vitro* demonstraram que o seu mecanismo de ação em relação ao VIH consiste na inibição da enzima transcriptase reversa do VIH, efeito este que resulta na terminação da cadeia e interrupção do ciclo de replicação vírico. A atividade antivírica do abacavir em culturas celulares não foi antagonizada quando em combinação com os análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir ou zidovudina, o análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NNRTI) nevirapina, ou o inibidor da protease (IP) amprenavir.

#### Resistência

##### *Resistência in vitro*

Foram selecionados isolados de VIH-1 resistentes ao abacavir *in vitro*, associados com alterações genotípicas específicas na região dos codões para a transcriptase reversa (TR) (codão M184V, K65R, L74V e Y115F). A resistência vírica ao abacavir desenvolve-se com relativa lentidão *in vitro*, sendo necessário múltiplas mutações para um aumento clinicamente relevante na CE<sub>50</sub> para o vírus selvagem.

##### *Resistência in vivo (doentes sem terapêutica prévia)*

Isolados da maioria dos doentes que sofreram falência virológica com um regime contendo abacavir nos ensaios clínicos principais, demonstraram que, ou não tiveram alterações relacionadas com NRTI's desde o basal (45%) ou apenas seleção M184V ou M184I (45%). A frequência de seleção total para M184V ou M184I foi alta (54%), menos comum foi a seleção de L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%). Verificou-se que a introdução de zidovudina no regime reduz a frequência de seleção de L74V e K65R na presença de abacavir (com zidovudina: 0/40, sem zidovudina: 15/192, 8%).

Terapêutica	Abacavir + Combivir <sup>1</sup>	Abacavir + lamivudina + NNRTI	Abacavir + lamivudina + IP (ou IP/ritonavir)	Total
Número de indivíduos	282	1094	909	2285
Número de Falências Viroológicas	43	90	158	291
Número de Genótipos em Terapêutica	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>TAMs<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir é uma associação de dose fixa de lamivudina e zidovudina

2. Inclui três falências não virológicas e quatro falências virológicas não confirmadas.

3. Número de indivíduos com Mutações dos Análogos da Timidina  $\geq 1$  (TAMs).

As TAMs podem ser selecionadas quando os análogos da timidina são associados ao abacavir. Numa meta-análise de seis ensaios clínicos, as TAM's não foram selecionadas em regimes contendo abacavir sem zidovudina (0/127), mas foram selecionados por regimes contendo abacavir e o análogo da timidina zidovudina (22/86, 26%).

#### *Resistência in vivo (doentes com terapêutica prévia)*

Foi demonstrada uma redução clinicamente significativa na suscetibilidade ao abacavir, em isolados clínicos de doentes com replicação vírica não controlada, que foram tratados previamente e são resistentes a outros inibidores dos nucleósidos. Numa meta-análise de cinco ensaios clínicos, onde o abacavir foi adicionado para intensificar a terapêutica, de 166 indivíduos, 123 (74%) tiveram M184V/I, 50 (30%) tiveram T215Y/F, 45 (27%) tiveram M41L, 30 (18%) tiveram K70R e 25 (15%) tiveram D67N. K65R esteve ausente e L74V e Y115F foram pouco frequentes ( $\leq 3\%$ ). Modelos de regressão logística do valor preditivo para o genótipo (ajustado para ARN VIH-1 plasmático [ARNv] no basal, contagem das células CD4+, número e duração de terapêuticas antirretrovíricas anteriores) demonstraram que a presença de 3 ou mais mutações associadas a resistência a NRTIs, estava associada a uma resposta reduzida à semana 4 ( $p=0,015$ ) ou a 4 ou mais mutações na semana 24 ( $p \leq 0,012$ ). Adicionalmente, o complexo de inserção 69 ou a mutação Q151M, normalmente encontrada em associação com A62V, V751, F77L e F116Y, causam um nível elevado de resistência ao abacavir.

Mutações da Transcriptase Reversa no basal	Semana 4 (n = 166)		
	n	Alteração Mediana ARNv (log <sub>10</sub> c/ml)	Percentagem com <400 cópias/ml ARNv
Nenhuma	15	-0,96	40%
Apenas M184V	75	-0,74	64%
Qualquer mutação NRTI	82	-0,72	65%
Quaisquer duas mutações associadas a NRTI	22	-0,82	32%
Quaisquer três mutações associadas a NRTI	19	-0,30	5%
Quatro ou mais mutações associadas a NRTI	28	-0,07	11%

#### *Resistência fenotípica e resistência cruzada*

A resistência fenotípica ao abacavir requer M184V com, pelo menos outra mutação ao abacavir, ou M184V com múltiplas TAMs. A resistência fenotípica cruzada a outros NRTI's apenas com a mutação M184V ou M184I é limitada. A zidovudina, didanosina, estavudina e tenofovir mantêm a sua atividade antirretrovírica contra estas variantes VIH-1. A presença de M184V com K65R aumenta a resistência cruzada entre abacavir, tenofovir, didanosina e lamivudina e, M184V com L74V aumenta a resistência cruzada entre abacavir, didanosina e lamivudina. A presença de M184V com Y115F aumenta a resistência cruzada entre abacavir e lamivudina. A utilização apropriada de abacavir pode ser seguida utilizando algoritmos atualmente recomendados para as resistências.

Não é provável a ocorrência de resistência cruzada entre o abacavir e antirretrovíricos de outras classes (por ex. IPs ou os NNRTIs).

#### Eficácia e segurança clínicas

A demonstração do benefício de Ziagen baseia-se principalmente nos resultados de ensaios clínicos realizados em doentes adultos sem tratamento prévio, utilizando um regime de 300 mg de Ziagen duas vezes por dia em associação com zidovudina e lamivudina.

#### *Administração duas vezes por dia (300 mg):*

- *Adultos sem terapêutica prévia*

Em adultos tratados com abacavir em associação com lamivudina e zidovudina, a proporção de doentes com carga vírica não detetável (< 400 cópias/ml) foi, aproximadamente, de 70% (análise intenção-de-tratar às 48 semanas) com um aumento correspondente do número de células CD4.

Num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em adultos a associação de abacavir, lamivudina e zidovudina foi comparada à associação de indinavir, lamivudina e zidovudina. Devido à elevada proporção de abandonos precoces (42% dos doentes abandonaram o tratamento aleatorizado na semana 48), não é possível obter conclusões definitivas sobre a equivalência entre estes dois regimes terapêuticos na semana 48. Apesar de se ter observado um efeito antivírico semelhante entre os regimes contendo abacavir e indinavir, em termos de proporção de doentes com carga vírica não detetável ( $\leq 400$  cópias/ml; análise intenção de tratar (ITT), 47% *versus* 49%; análise tratados (AT), 86% *versus* 94%, para as associações contendo abacavir e indinavir, respetivamente), os resultados foram favoráveis à associação contendo indinavir, particularmente no subgrupo de doentes com carga vírica elevada ( $> 100.000$  cópias/ml no início; ITT, 46% *versus* 55%; AT, 84% *versus* 93%, para o abacavir e indinavir, respetivamente).

Num ensaio controlado, multicêntrico, em dupla ocultação (CNA30024), 654 doentes infetados pelo VIH sem terapêutica antirretrovírica prévia foram randomizados para receber 300 mg de abacavir duas vezes por dia ou 300 mg de zidovudina duas vezes por dia, ambos em associação com 150 mg de lamivudina duas vezes por dia e 600 mg de efavirenz uma vez por dia. A duração do tratamento em dupla ocultação foi de, pelo menos, 48 semanas. Na população em intenção de tratar (ITT), 70% dos doentes do grupo abacavir, comparativamente a 69% dos doentes no grupo zidovudina, atingiram uma resposta virológica com níveis plasmáticos de ARN VIH-1  $\leq 50$  cópias/ml à semana 48 (valor estimado para diferença do tratamento: 0,8, 95% IC -6,3, 7,9). Na análise do grupo de tratamento (AT) a diferença entre os braços de cada grupo foi mais notória (88% de doentes no grupo abacavir, comparativamente a 95% de doentes no grupo zidovudina (valor estimado para diferença do tratamento: - 6,8, 95% IC -11,8, -1,7). No entanto, ambas as análises foram compatíveis com a conclusão de não-inferioridade entre os braços do tratamento.

ACTG5095 foi um ensaio clínico randomizado (1:1:1), de dupla ocultação e controlado por placebo efetuado em 1147 adultos infetados com o VIH-1 sem tratamento prévio, comparando três regimes: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) vs ZDV/3TC/EFV vs ZDV/3TC/ABC. Após um seguimento médio de 32 semanas, a terapêutica tripla com os três nucleósidos ZDV/3TC/ABC demonstrou ser virológicamente inferior aos outros dois braços, independentemente da carga vírica no basal ( $<$  ou  $> 100\ 000$  cópias/ml), com 26% dos doentes no braço ZDV/3TC/ABC, 16% no braço ZDV/3TC/EFV e 13% no braço com 4 fármacos, classificado como falência virológica (ARN VIH  $>200$  cópias/ml). À semana 48, a proporção de doentes com ARN VIH  $<50$  cópias/ml foi de 63%, 80% e 86% para os braços, ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV e ZDV/3TC/ABC/EFV, respetivamente. Nesta altura, o Grupo de Monitorização dos Dados de Segurança do estudo parou o braço ZDV/3TC/ABC, baseado na maior proporção de doentes com falência virológica. Os braços que permaneceram no estudo continuaram numa forma cega. Após um seguimento médio de 144 semanas, 25% dos doentes no braço ZDV/3TC/ABC/EFV e 26% no braço ZDV/3TC/EFV foram classificados como apresentando falência virológica. Não existiram diferenças significativas no tempo de primeira falência virológica ( $p=0,73$ ; teste log-rank) entre os dois braços. Neste estudo, a adição de ABC a ZDV/3TC/EFV não melhorou significativamente a eficácia.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/ EFV
Falência Virológica (ARN VIH $>200$ cópias/ml)	32 semanas	26%	16%	13%
	144 semanas	-	26%	25%
Sucesso Virológico (48 semanas ARN VIH $< 50$ cópias/ml)		63%	80%	86%

- *Adultos com terapêutica prévia*

Em adultos moderadamente expostos a terapêutica antirretrovírica a adição de abacavir à terapêutica de associação antirretrovírica permitiu um benefício moderado na redução da carga vírica (alteração média de 0,44 log<sub>10</sub> cópias/ml às 16 semanas).

Em doentes com tratamento prévio intenso com NRTIs, a eficácia do abacavir é muito baixa. O grau de benefício quando incluído num novo regime de associação dependerá da natureza e duração da terapêutica prévia, a qual poderá ter selecionado variantes VIH-1 com resistência cruzada ao abacavir.

*Administração uma vez por dia (600 mg):*

- *Adultos sem terapêutica prévia*

O regime uma vez por dia de abacavir, é apoiado por um ensaio multicêntrico, controlado, em dupla ocultação (CNA30021) de 770 doentes adultos infetados pelo VIH, sem terapêutica prévia. Estes doentes eram principalmente doentes assintomáticos infetados pelo VIH - estadios A do Centro para a Prevenção e Controlo da Doença (CDC). Os doentes foram randomizados para receber 600 mg de abacavir uma vez por dia, ou 300 mg duas vezes por dia, em associação com efavirenz e lamivudina administrados uma vez por dia. Observou-se sucesso clínico semelhante (valor estimado para diferença do tratamento -1,7, IC 95% - 8,4, 4,9) para ambos os regimes. A partir destes resultados pode concluir-se com 95% de confiança que a verdadeira diferença não é superior a 8,4% em favor do regime duas vezes por dia. Esta potencial diferença é suficientemente pequena para retirar uma conclusão global da não-inferioridade do abacavir uma vez por dia relativamente a abacavir duas vezes por dia.

A incidência da falência virológica foi baixa e, geralmente, semelhante (carga vírica > 50 cópias/ml) em ambos os grupos de tratamento, uma e duas vezes por dia (10% e 8%, respetivamente). Na pequena amostra para a análise genotípica, verificou-se uma tendência para uma taxa superior de mutações associadas aos NRTIs no regime de abacavir uma vez por dia versus duas vezes por dia. Devido à limitada informação proveniente deste estudo, não se podem retirar conclusões definitivas. Informações de longo prazo, com abacavir utilizado como regime uma vez por dia (superior a 48 semanas) são atualmente limitadas.

- *Adultos com terapêutica prévia*

No estudo CAL30001, 182 doentes com falência virológica, sujeitos a tratamento prévio, foram randomizados e receberam tratamento com a associação de dose fixa (FDC) de abacavir/lamivudina uma vez por dia ou 300 mg de abacavir duas vezes por dia, mais 300 mg de lamivudina uma vez por dia, ambos em associação com tenofovir e um IP ou um NNRTI durante 48 semanas. Os resultados indicaram que o grupo FDC foi não-inferior ao grupo abacavir duas vezes por dia, com base em reduções semelhantes no ARN VIH-1, como avaliado pela média da área sob a curva menos valores iniciais (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> cópias/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> cópias/ml respetivamente, IC 95% - 0,13, 0,38). As proporções com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (50% versus 47%) e < 400 cópias/ml (54% versus 57%) foram também semelhantes em cada grupo (população em intenção de tratar). Contudo, uma vez que no estudo só foram incluídos doentes com terapêutica antirretrovírica prévia moderada com um desequilíbrio nos valores iniciais da carga vírica entre os braços do estudo, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

No estudo ESS30008, 260 doentes com supressão virológica, num regime de terapêutica de primeira linha, contendo 300 mg de abacavir mais 150 mg de lamivudina, ambos administrados duas vezes por dia e um IP ou NNRTI, foram randomizados para continuar com este regime ou alterar para a FDC de abacavir/lamivudina mais um IP ou NNRTI durante 48 semanas. Os

resultados indicaram que o grupo FDC estava associado com resultados virológicos semelhantes (não-inferior) comparativamente ao grupo abacavir mais lamivudina, com base na percentagem de indivíduos com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (90% e 85%, respetivamente, IC 95 % -2,7, 13,5).

*Informação adicional:*

A segurança e eficácia de Ziagen em vários regimes de associação com fármacos diferentes não estão ainda completamente avaliadas (particularmente em associação com NNRTIs).

O abacavir penetra no líquido cefalorraquidiano (LCR) (ver secção 5.2) e mostrou aí reduzir os níveis de ARN do VIH-1. No entanto, não se observaram efeitos na função neuropsicológica quando administrado a doentes com complexo de demência da SIDA.

População pediátrica:

Foi efetuada uma comparação aleatória de um regime incluindo administração de abacavir e lamivudina uma vez por dia versus duas vezes por dia dentro de um estudo controlado, multicêntrico e aleatorizado com doentes pediátricos infetados pelo VIH. 1206 doentes pediátricos com idades entre os 3 meses e os 17 anos foram incluídos no ensaio ARROW (COL105677) e foram tratados com doses de acordo com as recomendações posológicas de intervalos de peso presentes nas orientações de tratamento da Organização Mundial de Saúde (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Após 36 semanas num regime incluindo abacavir e lamivudina duas vezes por dia, 669 indivíduos elegíveis foram aleatorizados para continuar com a posologia duas vezes por dia ou para trocar para abacavir e lamivudina uma vez por dia por pelo menos 96 semanas. De realçar, que deste estudo não estavam disponíveis dados clínicos para crianças com menos de um ano de idade. Os resultados estão sumarizados na tabela abaixo:

**Resposta Virológica baseada no ARN plasmático do VIH-1 inferior a 80 cópias/ml à Semana 48 e Semana 96 na aleatorização de abacavir + lamivudina Uma Vez por Dia versus Duas Vezes por Dia no ARROW (Análise Observada)**

	<b>Duas Vezes por Dia N (%)</b>	<b>Uma Vez por Dia N (%)</b>
<b>Semana 0 (Após ≥36 Semanas em Tratamento)</b>		
ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferença de Risco (uma vez por dia-duas vezes por dia)	-4,8% (IC 95% -11,5% a +1,9%), p=0,16	
<b>Semana 48</b>		
ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferença de Risco (uma vez por dia-duas vezes por dia)	-1,6% (IC 95% -8,4% a +5,2%), p=0,65	
<b>Semana 96</b>		
ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferença de Risco (uma vez por dia-duas vezes por dia)	-2,3% (IC 95% -9,3% a +4,7%), p=0,52	



Foi demonstrado que o grupo com administração de abacavir + lamivudina uma vez por dia foi não-inferior ao grupo duas vezes por dia de acordo com a margem de não -inferioridade pré-especificada de -12% para o objetivo primário de <80 cópias/ml à Semana 48 assim como à Semana 96 (objetivo secundário) e para todos os outros limiares testados (<200 cópias/ml, <400 cópias/ml, <1000 cópias/ml), que ficaram todos bem dentro desta margem de não-inferioridade. As análises dos subgrupos para testar a heterogenicidade de uma vez por dia versus duas vezes por dia demonstraram não existir efeito significativo do sexo, idade ou carga vírica na altura da aleatorização. As conclusões suportaram a não-inferioridade independentemente do método de análise.

Num estudo independente que comparou as associações de NRTIs sem ocultação (com ou sem nelfinavir em ocultação) em crianças, uma maior proporção tratada com abacavir e lamivudina (71%) ou abacavir e zidovudina (60%) teve ARN do VIH-1  $\leq 400$  cópias/ml às 48 semanas, comparativamente com aqueles tratados com lamivudina e zidovudina (47%) [p=0,09, análise de intenção de tratar]. Similarmente, maiores proporções de crianças tratadas com as combinações contendo abacavir tiveram ARN do VIH-1  $\leq 50$  cópias/ml às 48 semanas (53%, 42% e 28% respetivamente, p=0,07).

Num estudo farmacocinético (PENTA 15), quatro indivíduos virológicamente controlados com menos de 12 meses de idade trocaram de abacavir mais solução oral de lamivudina duas vezes por dia para um regime de uma vez por dia. Três indivíduos tiveram carga vírica indetetável e um teve ARN plasmático do VIH de 900 cópias/ml à Semana 48. Não foram observadas preocupações de segurança nestes indivíduos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O abacavir é bem, e rapidamente, absorvido após administração oral. A biodisponibilidade oral absoluta do abacavir no adulto é de cerca de 83%. Após administração oral, o tempo médio ( $t_{max}$ ) para obtenção das concentrações séricas máximas de abacavir é de cerca de 1,5 horas, para os comprimidos, e cerca de 1,0 hora para a solução.

Nas doses terapêuticas, as médias (CV) no estado estacionário dos valores de  $C_{max}$  e  $C_{min}$  de abacavir são, aproximadamente, de 3,0  $\mu\text{g/ml}$  (30%), e 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99%), respetivamente, para uma dose de 300 mg duas vezes por dia. A média (CV) da AUC para um intervalo de administração de 12 horas foi de 6,02  $\mu\text{g.h/ml}$  (29%), equivalente a uma AUC diária de aproximadamente 12,0  $\mu\text{g.h/ml}$ . O valor de  $C_{max}$  para a solução oral é ligeiramente superior ao do comprimido. Após a administração de um comprimido de 600 mg de abacavir, a  $C_{max}$  média (CV) de abacavir foi de, aproximadamente, 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) e a  $AUC_{\infty}$  média (CV) foi de 11,95  $\mu\text{g.h/ml}$  (21%).

Os alimentos atrasaram a absorção e diminuíram a  $C_{max}$  mas não houve alteração nas concentrações plasmáticas globais (AUC). Portanto, Ziagen pode ser administrado com ou sem alimentos.

Não se espera que a administração de comprimidos esmagados com uma pequena quantidade de alimentos semissólidos ou líquidos afete a sua qualidade farmacêutica e, conseqüentemente, não se espera que altere o seu efeito clínico. Esta conclusão é baseada nos dados físico-químicos e farmacocinéticos, assumindo-se que o doente esmaga e transfere 100% do comprimido e que o ingere imediatamente.

### Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição aparente foi de cerca de 0,8 l/kg, indicando que o abacavir penetra livremente nos tecidos orgânicos.

Ensaio clínico em doentes com infeção VIH mostraram uma boa penetração do abacavir no LCR, com uma relação das AUC LCR/plasma entre 30 a 44%. Os valores observados para as concentrações máximas são 9 vezes superiores à  $CI_{50}$  do abacavir de 0,08 µg/ml ou 0,26 µM, quando o abacavir é administrado duas vezes por dia em doses de 600 mg.

Estudos *in vitro* de ligação às proteínas plasmáticas indicam que o abacavir se liga apenas pouco a moderadamente ( $\approx 49\%$ ) às proteínas plasmáticas humanas quando em concentrações terapêuticas. Este facto indica uma baixa probabilidade para interações medicamentosas devidas a deslocação da ligação às proteínas plasmáticas.

### Biotransformação

O abacavir é metabolizado principalmente por via hepática, sendo excretados por via renal aproximadamente 2% da dose administrada, na forma inalterada. As principais vias metabólicas no ser humano são pela desidrogenase alcoólica e por glucuronidação, com formação do ácido 5'-carboxílico e do 5'-glucuronido, que representam cerca de 66% da dose administrada. Os metabolitos são excretados na urina.

### Eliminação

O tempo médio de semivida do abacavir é de cerca de 1,5 horas. Após doses orais repetidas de 300 mg de abacavir, duas vezes por dia, não há acumulação significativa do abacavir. O abacavir é eliminado por metabolização hepática com excreção subsequente dos metabolitos principalmente na urina. Os metabolitos e o abacavir eliminado na forma inalterada representam cerca de 83% da dose administrada de abacavir na urina. O restante é eliminado nas fezes.

### Farmacocinética intracelular

Num estudo em 20 doentes com infeção VIH a receberem 300 mg de abacavir duas vezes por dia, apenas com uma dose de 300 mg administrada antes do período de amostragem de 24 horas, a média geométrica do tempo de semivida intracelular terminal no estado estacionário do carbovir-TP foi de 20,6 h, comparativamente a 2,6 horas da média geométrica plasmática do tempo de semivida do abacavir, neste estudo. Num estudo cruzado em 27 doentes infetados com VIH, a exposição intracelular ao carbovir-TP foi superior para o abacavir 600 mg em regime de toma única diária (AUC<sub>24,ss</sub> + 32 %, C<sub>max24,ss</sub> + 99 % e C<sub>min</sub> + 18 %) comparativamente ao regime de 300 mg duas vezes por dia. De um modo geral, esta informação sustenta a utilização de 600 mg de abacavir uma vez por dia, para o tratamento de doentes infetados pelo VIH. Adicionalmente, a eficácia e segurança de abacavir uma vez por dia foi demonstrada num ensaio clínico principal (CNA30021 – Ver secção 5.1 Experiência clínica).

### Populações especiais de doentes

#### *Compromisso hepático*

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. A farmacocinética do abacavir foi estudada em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6) a tomar uma dose única de 600 mg; o valor mediano (intervalo) de AUC foi de 24,1 (10,4 a 54,8) ug.h/ml. Os resultados mostraram que ocorreu um aumento médio (IC 90%) de um fator de 1,89 na AUC do abacavir [1,32: 2,70], e de um fator de 1,58 no seu tempo de semivida de eliminação [1,22: 2,04]. Não é possível fazer uma recomendação definitiva sobre a redução de dose em

doentes com compromisso hepático ligeiro devido à substancial variabilidade da exposição ao abacavir.

O abacavir não está recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

#### *Compromisso renal*

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado, com aproximadamente 2% excretados na urina na forma inalterada. A farmacocinética do abacavir é semelhante em doentes com doença renal terminal e em doentes com função renal normal. Portanto, não é necessária redução da dose em doentes com compromisso renal. Com base na limitada experiência existente, Ziagen deve ser evitado em doentes com doença renal terminal.

#### *População pediátrica*

De acordo com os ensaios clínicos efetuados em crianças, o abacavir é bem e rapidamente absorvido a partir das formulações de solução oral e comprimidos administradas a crianças. A exposição plasmática ao abacavir demonstrou ser a mesma para as duas formulações quando administradas na mesma dose. As crianças a receber solução oral de abacavir de acordo com o regime posológico recomendado atingem exposição plasmática ao abacavir semelhante à dos adultos. As crianças a receber comprimidos orais de abacavir de acordo com o regime posológico recomendado atingem exposição plasmática ao abacavir superior à das crianças a receber solução oral porque são administradas doses mg/kg superiores com a formulação em comprimido.

Os dados de segurança são insuficientes para recomendar a utilização de Ziagen em crianças de idade inferior a três meses. Os dados disponíveis são limitados e sugerem que a administração de uma dose de solução oral de 2 mg/kg em recém-nascidos, com menos de 30 dias de idade, permite AUCs semelhantes ou superiores, comparativamente às obtidas pela administração da dose de solução oral de 8 mg/kg a crianças de idade superior.

Os dados farmacocinéticos foram obtidos a partir de 3 estudos farmacocinéticos (PENTA 13, PENTA 15 e do subestudo ARROW PK) que envolveram crianças com menos de 12 anos de idade. Os dados são apresentados na tabela abaixo:

#### **Resumo do Estado-Estacionário da AUC (0-24) Plasmática do Abacavir ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) e Comparações Estatísticas entre Estudos para Administração Oral Uma Vez e Duas Vezes por Dia**

<b>Estudo</b>	<b>Grupo Etário</b>	<b>Abacavir 16 mg/kg Posologia Uma Vez por Dia Média Geométrica (IC 95%)</b>	<b>Abacavir 8 mg/kg Posologia Duas Vezes por Dia Média Geométrica (IC 95%)</b>	<b>Comparação Uma Vez Versus Duas Vezes por Dia Proporção Média GLS (IC 90%)</b>
Subestudo ARROW PK Parte 1	3 a 12 anos (N=36)	15,3 (13,3,17,5)	15,6 (13,7, 17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 a 12 anos (N=14)	13,4 (11,8, 15,2)	9,91 (8,3, 11,9)	1,35 (1,19, 1,54)
PENTA 15	3 a 36 meses (N=18)	11,6 (9,89, 13,5)	10,9 (8,9, 13,2)	1,07 (0,92, 1,23)

No estudo PENTA 15, a média geométrica da AUC(0-24) (IC 95%) plasmática do abacavir dos quatro indivíduos com menos de 12 meses de idade que mudaram de um regime de duas vezes por dia para um de uma vez por dia (ver secção 5.1) são 15,9 (8,86, 28,5) µg.h/ml na posologia de uma vez por dia e 12,7 (6,52, 24,6) µg.h/ml na posologia duas vezes por dia.

#### *Idosos*

A farmacocinética do abacavir não foi estudada em doentes com idade superior a 65 anos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O abacavir não foi mutagénico em testes bacterianos, porém, mostrou atividade *in vitro* no ensaio de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos, no ensaio do linfoma no ratinho e *in vivo* no teste de formação de micronúcleos, o que é consistente com a atividade já conhecida de outros análogos de nucleósido. Estes resultados indicam que o abacavir, em concentrações elevadas, tem baixo potencial para induzir danos cromossómicos, *in vitro* e *in vivo*.

Os estudos de carcinogenicidade após administração oral de abacavir no ratinho e rato, mostraram um aumento na incidência de tumores malignos e não-malignos. Os tumores malignos ocorreram ao nível da glândula prepucial dos machos e na glândula clitoridiana das fêmeas de ambas as espécies, e nos ratos macho na glândula tiroideia e ao nível do fígado, bexiga, nódulos linfáticos e subcútis dos ratos fêmea.

A maioria destes tumores ocorreu após administração da dose mais elevada de abacavir de 330 mg/kg/dia no ratinho e de 600 mg/kg/dia, no rato. As exceções foram os tumores da glândula prepucial que ocorreram a uma dose de 110 mg/kg no ratinho. A exposição sistémica ao nível de “ausência de efeitos” no ratinho e no rato foi equivalente a 3 a 7 vezes a exposição sistémica humana durante a terapêutica. Embora se desconheça o potencial carcinogénico no ser humano, estes dados sugerem que o risco carcinogénico para o ser humano é superado pelo potencial benefício clínico.

Nos estudos de toxicidade pré-clínica, o tratamento com abacavir mostrou aumentar o peso do fígado no rato e no macaco. Desconhece-se a relevância clínica deste efeito. Nos ensaios clínicos realizados, o abacavir não mostrou evidência de hepatotoxicidade. Além disso, no ser humano não se observou autoindução do metabolismo do abacavir ou indução do metabolismo de outros fármacos metabolizados pelo fígado.

Após administração de abacavir durante dois anos, observou-se degeneração ligeira do miocárdio no coração do ratinho e rato. As exposições sistémicas foram equivalentes a 7 a 24 vezes a exposição sistémica expectável no ser humano. Não foi determinada a relevância clínica deste resultado.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, ocorreu toxicidade embrionária e fetal no rato, mas não no coelho. Os efeitos observados incluíram diminuição do peso corporal fetal, edema fetal e um aumento de alterações/malformações ósseas, de morte intrauterina precoce e de nados-mortos. A toxicidade embriofetal observada não permite estabelecer conclusões em relação ao potencial teratogénico do abacavir.

Um estudo de fertilidade efetuado no rato mostrou que o abacavir não tem efeito na fertilidade masculina ou feminina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo

Celulose microcristalina  
Carboximetilamido sódico  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

Triacetina  
Hidroxipropilmetilcelulose  
Dióxido de titânio  
Polissorbato 80  
Óxido de ferro amarelo

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagem de 60 comprimidos acondicionados em blister resistente à abertura por crianças (cloreto de polivinilo/alumínio/papel).

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holanda

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/99/112/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 8 de julho de 1999

Data da última renovação: 21 de março de 2014

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.emea.europa.eu>

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ziagen 20 mg/ml solução oral

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml da solução oral contém 20 mg de abacavir (sob a forma de sulfato).

Excipientes com efeito conhecido:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml

Para-hidroxibenzoato de metilo (E218) 1,5 mg/ml

Para-hidroxibenzoato de propilo (E216) 0,18 mg/ml

Propilenoglicol (E1520) 50 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução oral

Solução oral aquosa límpida a amarela ligeiramente opalescente que pode tornar-se castanha ao longo do tempo.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Ziagen está indicado na terapêutica antirretrovírica de associação para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos, adolescentes e crianças (ver secções 4.4. e 5.1).

A demonstração do benefício de Ziagen baseia-se principalmente nos resultados de ensaios clínicos efetuados em doentes adultos sem tratamento prévio em terapêutica de associação, com regime duas vezes por dia (ver secção 5.1).

Antes do início da terapêutica com abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA-B\*5701 em qualquer doente infetado pelo VIH, independentemente da sua origem étnica (ver secção 4.4). O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B\*5701.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Ziagen deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção pelo VIH.

Ziagen pode ser tomado com ou sem alimentos.

Ziagen está também disponível em comprimidos.

Adultos, adolescentes e crianças (com peso de pelo menos 25 kg):

A dose recomendada de Ziagen é de 600 mg diários (30 ml). Esta pode ser administrada como 300 mg (15 ml) duas vezes por dia ou como 600 mg (30 ml) uma vez por dia (ver secções 4.4 e 5.1).

Crianças (com peso inferior a 25 kg):

*Crianças desde um ano de idade:* A dose recomendada é de 8 mg/kg, duas vezes por dia ou de 16 mg/kg uma vez por dia, até uma dose diária total máxima de 600 mg (30 ml).

*Crianças desde os três meses até um ano de idade:* A dose recomendada é de 8 mg/kg duas vezes por dia. Se não for possível um regime de duas vezes por dia pode ser considerado um regime de uma vez por dia (16 mg/kg/dia). Deve ser tido em consideração que nesta população os dados para um regime de uma vez por dia são muito limitados (ver secções 5.1 e 5.2).

*Crianças com menos de três meses de idade:* a experiência em crianças de idade inferior a três meses é limitada (ver secção 5.2).

Os doentes a fazer a transição do regime de administração de duas tomas por dia para o regime de toma única diária devem tomar a dose única diária recomendada (como descrito acima) aproximadamente 12 horas após a segunda toma da dose diária e depois continuar a tomar a dose única diária recomendada (como descrito acima) aproximadamente a cada 24 horas. Ao mudar novamente para um regime de duas tomas por dia, os doentes devem tomar a dose diária recomendada duas vezes por dia aproximadamente 24 horas após a última dose da dose única diária.

Populações especiais

*Compromisso renal*

Não é necessário ajuste da dose de Ziagen em doentes com disfunção renal. No entanto, Ziagen não é recomendado em doentes com doença renal terminal (ver secção 5.2).

*Compromisso hepático*

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não é possível fazerem-se recomendações posológicas definitivas em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6). Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de abacavir, a menos que se considere necessário. Se for utilizado abacavir em doentes com compromisso hepático ligeiro, então é necessária uma monitorização cuidadosa, incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível (ver secções 4.4 e 5.2).

*Idosos*

Atualmente, não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes de idade superior a 65 anos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade ao abacavir ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Ver secções 4.4 e 4.8.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Reações de hipersensibilidade (ver também secção 4.8):

O abacavir está associado com um risco de reações de hipersensibilidade (RHS) (ver secção 4.8) caracterizadas por febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multissistémico. Foram observadas reações de hipersensibilidade com abacavir, algumas das



quais foram potencialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratadas de forma apropriada.

O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que possuam o alelo HLA-B\*5701. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo.

Assim, deve manter-se o seguinte:

- o estado de HLA-B\*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica.

- Ziagen nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B\*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B\*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir (por exemplo Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- **Ziagen tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B\*5701, se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção do tratamento com Ziagen após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação potencialmente fatal.

- Após interromper o tratamento com Ziagen devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, **Ziagen ou qualquer outro medicamento contendo abacavir** (por exemplo Kivexa, Trizivir, Triumeq) **não pode nunca ser reiniciado**.

- Reintroduzir medicamentos contendo abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibilidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte.

- A fim de evitar a reiniciação de abacavir, os doentes que tenham apresentado uma suspeita de reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a desfazer-se da solução oral de Ziagen remanescente.

#### Descrição clínica da reação de hipersensibilidade ao abacavir

As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica**.

Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea. Outros sinais e sintomas que foram observados como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir estão descritos em detalhe na secção 4.8 (Descrição das reações adversas selecionadas), incluindo sintomas respiratórios e gastrointestinais. É importante referir que esses sintomas **poderão confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite**.

Os sintomas relacionados a esta reação de hipersensibilidade agravam com a continuação da terapêutica e podem pôr a vida em risco. Estes sintomas resolvem-se geralmente com a interrupção de abacavir.

Raramente, os doentes que pararam de tomar abacavir por razões que não os sintomas de reação de hipersensibilidade também tiveram reações potencialmente fatais horas após o reinício da terapêutica com abacavir (ver Secção 4.8 Descrição das reações adversas selecionadas). Nestes

doentes, o reinício de abacavir tem de ser feito num local em que a assistência médica seja facilmente disponibilizada

#### Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

#### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

#### Pancreatite

Foi notificada pancreatite, mas a relação causal com o tratamento com abacavir não é clara.

#### Terapêutica nucleósida tripla

Em doentes com carga vírica elevada (> 100.000 cópias/ml) a escolha de uma associação tripla de abacavir, lamivudina e zidovudina requer cuidadosa avaliação (ver secção 5.1).

Tem havido notificações de uma elevada taxa de falência virológica e de aparecimento de resistência, num estadio inicial, quando o abacavir foi associado a tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina num regime uma vez por dia.

#### Doença hepática

A segurança e eficácia de Ziagen não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática significativa subjacente. Ziagen não está recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm um aumento da frequência de anomalias na função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a paragem ou interrupção do tratamento.

### Doentes coinfectados com vírus da hepatite B ou C crónica

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar a informação relevante para estes medicamentos.

### Doença renal

Ziagen não deve ser administrado a doentes com doença renal terminal (ver secção 5.2).

### Excipientes

Ziagen solução oral contém 340 mg/ml de sorbitol. Quando tomado de acordo com as recomendações posológicas, cada dose de 15 ml contém aproximadamente 5 g de sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento. O sorbitol pode ter um ligeiro efeito laxativo. O valor calórico de sorbitol é de 2,6 kcal/g.

Ziagen solução oral também contém para-hidroxobenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo, que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Ziagen solução oral contém 50 mg/ml de propilenoglicol. Quando tomado de acordo com as recomendações posológicas, cada 15 ml contém aproximadamente 750 mg de propilenoglicol.

- A administração concomitante com qualquer substrato da desidrogenase alcoólica tal como o etanol pode induzir efeitos indesejáveis em crianças com menos de 5 anos de idade.
- Embora o propilenoglicol não tenha demonstrado causar toxicidade reprodutiva ou do desenvolvimento em animais ou humanos, este pode atingir o feto e foi encontrado no leite. Como consequência, a administração de propilenoglicol a doentes grávidas ou lactantes deve ser considerada após avaliação do benefício risco para uma doente individual.
- É necessária monitorização dos doentes com função renal ou hepática comprometidas devido aos vários eventos indesejáveis notificados atribuídos ao propilenoglicol tais como disfunção renal (necrose tubular aguda), falência renal aguda e disfunção hepática.

### Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

### Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença pelo VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

#### Infeções oportunistas

Os doentes em tratamento com Ziagen, ou com qualquer outra terapêutica antirretrovírica, podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. Devem, por isso, manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento destas doenças relacionadas com a infeção VIH.

#### Enfarte do Miocárdio

Estudos observacionais mostraram uma associação entre enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de terapêutica antirretrovírica. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos cohort observacionais e de ensaios randomizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Até à data, não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando prescrever Ziagen deve tomar ações para minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo fumar, hipertensão e hiperlipidémia).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O potencial para interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450 e envolvendo o abacavir é baixo. Estudos *in vitro* demonstraram que o abacavir tem potencial para inibir o citocromo P450 1A1 (CYP1A1). O citocromo P450 não tem um papel relevante no metabolismo do abacavir e o abacavir demonstra potencial limitado para inibir o metabolismo mediado pelo CYP 3A4. O abacavir, em concentrações clinicamente significativas, também mostrou não inibir as enzimas CYP 2C9 ou CYP 2D6, *in vitro*. Nos ensaios clínicos realizados não se observou indução do metabolismo hepático. Deste modo, o potencial para interações com antirretrovíricos IPs e outros medicamentos metabolizados pelas principais enzimas do citocromo P450 é baixo. Os ensaios clínicos mostraram que não há interações clinicamente significativas entre o abacavir, zidovudina e lamivudina.

Devido à sua ação sobre as UDP-glucoroniltransferases, os indutores enzimáticos potentes tais como a rifampicina, fenobarbital e fenitoína, podem diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas do abacavir.

*Etanol*: o metabolismo do abacavir é alterado pela ingestão concomitante de etanol, induzindo um aumento de cerca de 41% na AUC do abacavir. Estes resultados não se consideram clinicamente significativos. O abacavir não tem efeito no metabolismo do etanol.

*Metadona*: num ensaio clínico farmacocinético, a administração concomitante de 600 mg de abacavir, duas vezes por dia, e de metadona, causou uma diminuição de 35% na  $C_{max}$  do abacavir, e um atraso de uma hora no  $t_{max}$ , mas a AUC não foi alterada. As alterações na farmacocinética do abacavir não são consideradas clinicamente relevantes. Neste ensaio clínico, o abacavir aumentou a depuração sistémica média da metadona em cerca de 22%. A indução de enzimas metabolizantes de drogas não pode contudo ser excluída. Os doentes em tratamento

com metadona e abacavir devem ser monitorizados para evidenciar o desaparecimento de sintomas indicadores de uso de doses subótimas e ocasionalmente, poderá ser necessária nova titulação da dose de metadona.

*Retinoides*: os compostos retinóicos são eliminados via desidrogenase alcoólica. A interação com o abacavir é possível mas não foi estudada.

*Riociguat*: O abacavir inibe o CYP1A1 *in vitro*. A administração concomitante de uma dose única de riociguat (0.5 mg) a doentes com VIH a receber a associação de abacavir/dolutegravir/lamivudina (600mg/50mg/300mg uma vez por dia) levou a uma AUC(0-∞) de riociguat aproximadamente três vezes superior comparativamente à AUC(0-∞) de riociguat histórica notificada em indivíduos saudáveis. Poderá ser necessário reduzir a dose de riociguat. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de riociguat para recomendações posológicas.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Como regra geral, devem ser tidos em consideração quer os dados em animais quer a experiência clínica em mulheres grávidas quando se decidir utilizar fármacos antirretrovíricos para o tratamento da infeção pelo VIH em mulheres grávidas e, conseqüentemente, para a redução do risco da transmissão vertical do VIH ao recém-nascido.

Os estudos em animais mostraram toxicidade no desenvolvimento embrionário e fetal no rato, mas não no coelho (ver secção 5.3). O abacavir demonstrou ser carcinogénico nos modelos animais (ver secção 5.3). A relevância clínica destes dados no ser humano é desconhecida. Demonstrou-se ocorrer transferência placentar do abacavir e/ou dos seus metabolitos relacionados no ser humano.

Em mulheres grávidas, mais de 800 gravidezes após exposição durante o primeiro trimestre e mais de 1000 gravidezes após exposição durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez indicam ausência de malformações ou efeitos fetais/neonatais com abacavir. Com base nestes dados, o risco de malformações é improvável no ser humano.

##### *Disfunção mitocondrial*

Os análogos dos nucleósidos e nucleótidos demonstraram causar, *in vitro* e *in vivo*, lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleósidos (ver secção 4.4).

##### Amamentação

Abacavir e os seus metabolitos são excretados no leite de ratos fêmea lactantes. O abacavir também é excretado no leite humano. Não estão disponíveis dados sobre a segurança do abacavir quando administrado a bebés com menos de três meses de idade. Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

##### Fertilidade

Estudos em animais mostraram que o abacavir não teve efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Para muitas das reações adversas notificadas, não está estabelecida a sua relação com Ziagen, com a grande variedade de medicamentos utilizados no controlo da infeção pelo VIH ou se resultam da doença subjacente.

Muitas das reações adversas listadas abaixo ocorrem frequentemente (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade a abacavir. Assim, os doentes com qualquer destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para despiste desta reação de hipersensibilidade (ver secção 4.4). Foram notificados, muito raramente, casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, nos casos em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestes casos, deverão interromper-se permanentemente os medicamentos que contenham abacavir.

Muitas das reações adversas não foram limitativas do tratamento. A seguinte convenção foi usada para a sua classificação: muito frequentes (>1/10), frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1.000, <1/100), raros (>1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000).

##### Doenças do metabolismo e da nutrição

*Frequentes:* anorexia

*Muito raros:* Acidose láctica

##### Doenças do sistema nervoso

*Frequentes:* cefaleias

##### Doenças gastrintestinais

*Frequentes:* náuseas, vômitos, diarreia

*Raros:* pancreatite

##### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

*Frequentes:* erupções cutâneas (sem sintomas sistémicos)

*Muito raros:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

##### Perturbações gerais e alterações no local de administração

*Frequentes:* febre, letargia, fadiga

##### Descrição de Reações Adversas Seleccionadas

###### Hipersensibilidade a abacavir

Os sinais e sintomas desta reação de hipersensibilidade estão listados abaixo. Estes foram identificados a partir de estudos clínicos ou da vigilância pós-comercialização. Aqueles que foram notificados **em pelo menos 10%** dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito.

Quase todos os doentes que desenvolvem reações de hipersensibilidade irão ter febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticariana) como parte do síndrome, contudo ocorreram reações sem erupção cutânea ou febre. Outros sintomas chave incluem sintomas gastrointestinais, respiratórios ou constitucionais como letargia ou mal-estar geral.

*Pele*

**Erupção cutânea** (normalmente maculopapular ou urticariana)

*Trato gastrointestinal*

**Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal**, ulceração na boca

<i>Trato respiratório</i>	<b>Dispneia, tosse</b> , garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória
<i>Diversos</i>	<b>Febre, letargia, mal-estar geral</b> , edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	<b>Cefaleia</b> , parestesia
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Fígado/pâncreas</i>	<b>Aumento dos testes da função hepática</b> , hepatite, insuficiência hepática
<i>Musculosqueléticos</i>	<b>Mialgia</b> , raramente miólise, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase
<i>Urologia</i>	Aumento da creatinina, insuficiência renal

Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e podem ser potencialmente fatais e em casos raros, foram fatais.

Reintroduzir abacavir após uma reação de hipersensibilidade ao abacavir resulta num regresso imediato dos sintomas em algumas horas. Esta recorrência da reação de hipersensibilidade é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. Ocorreram pouco frequentemente reações semelhantes após o reinício de abacavir em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade (ver acima) antes de interromperem abacavir; e foram observados, em ocasiões muito raras, em doentes que reiniciaram a terapêutica sem sintomas precedentes de uma reação de hipersensibilidade (i.e., doentes anteriormente considerados como sendo tolerantes ao abacavir).

#### *Parâmetros metabólicos*

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretrovírica (ver secção 4.4).

#### *Síndrome de Reativação Imunológica*

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

#### *Osteonecrose*

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença pelo VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

#### Alterações em análises laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, as anomalias laboratoriais relacionadas com o tratamento com Ziagen foram pouco frequentes, não tendo sido observadas diferenças na sua incidência entre os doentes tratados com Ziagen e os doentes controlo.

#### População pediátrica

1206 doentes pediátricos infetados pelo VIH com idades entre os 3 meses e os 17 anos foram incluídos no ensaio ARROW (COL105677), 669 dos quais receberam abacavir e lamivudina ou uma vez por dia ou duas vezes por dia (ver secção 5.1). Não foram identificadas questões de segurança adicionais nos indivíduos pediátricos a receber ou uma vez por dia ou duas vezes por dia em comparação com adultos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V\*.

### **4.9 Sobredosagem**

Nos ensaios clínicos realizados, foram administradas doses únicas de Ziagen até 1200 mg e doses diárias até 1800 mg por dia. Não foram notificadas reações adversas adicionais para além das notificadas para doses normais. Desconhecem-se os efeitos de doses superiores. Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade (ver secção 4.8), devendo aplicar-se o tratamento de suporte padrão conforme necessário. Desconhece-se se o abacavir pode ser removido por diálise peritoneal ou hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos, código ATC: J05AF06

#### Mecanismo de ação

O abacavir é um NRTI. É um inibidor seletivo e potente do VIH-1 e VIH-2. O abacavir é metabolizado intracelularmente com formação da fração ativa, carbovir 5' - trifosfato (TP). Os estudos *in vitro* demonstraram que o seu mecanismo de ação em relação ao VIH consiste na inibição da enzima transcriptase reversa do VIH, efeito este que resulta na terminação da cadeia e interrupção do ciclo de replicação vírico. A atividade antivírica do abacavir em culturas celulares não foi antagonizada quando em combinação com os análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir ou zidovudina, o análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NNRTI) nevirapina, ou o inibidor da protease (IP) amprenavir.

#### Resistência

##### *Resistência in vitro*

Foram selecionados isolados de VIH-1 resistentes ao abacavir *in vitro*, associados com alterações genotípicas específicas na região dos codões para a transcriptase reversa (TR) (codão M184V, K65R, L74V e Y115F). A resistência vírica ao abacavir desenvolve-se com relativa lentidão *in vitro*, sendo necessário múltiplas mutações para um aumento clinicamente relevante na CE<sub>50</sub> para o vírus selvagem.

##### *Resistência in vivo (doentes sem terapêutica prévia)*

Isolados da maioria dos doentes que tiveram falência virológica com um regime contendo abacavir nos ensaios clínicos principais, demonstraram que, ou não tiveram alterações



relacionadas com NRTI's desde o basal (45%) ou apenas seleção M184V ou M184I (45%). A frequência de seleção total para M184V ou M184I foi alta (54%), e menos comum foi a seleção de L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%). Verificou-se que a introdução de zidovudina no regime reduz a frequência de seleção de L74V e K65R na presença de abacavir (com zidovudina: 0/40, sem zidovudina: 15/192, 8%).

<b>Terapêutica</b>	<b>Abacavir + Combivir<sup>1</sup></b>	<b>Abacavir + lamivudina + NNRTI</b>	<b>Abacavir + lamivudina + IP (ou IP/ritonavir)</b>	<b>Total</b>
<b>Número de indivíduos</b>	282	1094	909	2285
<b>Número de Falências Viroológicas</b>	43	90	158	291
<b>Número de Genótipos em Terapêutica</b>	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>TAMs<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir é uma associação de dose fixa de lamivudina e zidovudina

2. Inclui três falências não virológicas e quatro falências virológicas não confirmadas.

3. Número de indivíduos com Mutações dos Análogos da Timidina  $\geq 1$  (TAMs).

As TAMs podem ser selecionadas quando os análogos da timidina são associados ao abacavir. Numa meta-análise de seis ensaios clínicos, as TAM's não foram selecionadas em regimes contendo abacavir sem zidovudina (0/127), mas foram selecionados por regimes contendo abacavir e o análogo da timidina zidovudina (22/86, 26%).

*Resistência in vivo (doentes com terapêutica prévia):* Foi demonstrada uma redução clinicamente significativa na suscetibilidade ao abacavir, em isolados clínicos de doentes com replicação vírica não controlada, que foram tratados previamente e são resistentes a outros inibidores dos nucleósidos. Numa meta-análise de cinco ensaios clínicos, onde o abacavir foi adicionado para intensificar a terapêutica, de 166 indivíduos, 123 (74%) tiveram M184V/I, 50 (30%) tinham T215Y/F, 45 (27%) tiveram M41L, 30 (18%) tiveram K70R e 25 (15%) tiveram D67N. K65R esteve ausente e L74V e Y115F foram pouco frequentes ( $\leq 3\%$ ). Modelos de regressão logística do valor preditivo para o genótipo (ajustado para ARN VIH-1 plasmático [ARNv] no basal, contagem das células CD4+, número e duração de terapêuticas antirretrovíricas anteriores), demonstraram que a presença de 3 ou mais mutações associadas a resistência a NRTI's, estava associada a uma resposta reduzida à semana 4 ( $p=0,015$ ) ou a 4 ou mais mutações na semana 24 ( $p\leq 0,012$ ). Adicionalmente, o complexo de inserção 69 ou a mutação Q151M, normalmente encontrada em associação com A62V, V751, F77L e F116Y, causam um nível elevado de resistência ao abacavir.

Mutações da Transcriptase Reversa no início do estudo	Semana 4 (n = 166)		
	n	Alteração Mediana ARNv (log <sub>10</sub> c/ml)	Percentagem com <400 cópias/ml ARNv
Nenhuma	15	-0,96	40%
Apenas M184V	75	-0,74	64%
Qualquer mutação NRTI	82	-0,72	65%
Quaisquer duas mutações associadas a NRTI	22	-0,82	32%
Quaisquer três mutações associadas a NRTI	19	-0,30	5%
Quatro ou mais mutações associadas a NRTI	28	-0,07	11%

*Resistência fenotípica e resistência cruzada:* A resistência fenotípica ao abacavir requiere M184V com, pelo menos outra mutação ao abacavir, ou M184V com múltiplas TAMs. A resistência fenotípica cruzada a outros NRTI's apenas com a mutação M184V ou M184I é limitada. Zidovudina, didanosina, estavudina e tenofovir mantêm a sua atividade antirretrovírica contra estas variantes VIH-1. A presença de M184V com K65R aumenta a resistência cruzada entre abacavir, tenofovir, didanosina e lamivudina e, M184V com L74V aumenta a resistência cruzada entre abacavir, didanosina e lamivudina. A presença de M184V com Y115F aumenta a resistência cruzada entre abacavir e lamivudina. A utilização apropriada de abacavir pode ser seguida utilizando algoritmos atualmente recomendados para as resistências.

Não é provável a ocorrência de resistência cruzada entre o abacavir e antirretrovíricos de outras classes (por ex. IPs ou os NNRTI's).

#### Eficácia e segurança clínicas

A demonstração do benefício de Ziagen baseia-se principalmente nos resultados de ensaios clínicos realizados em doentes adultos sem tratamento prévio, utilizando um regime de 300 mg de Ziagen duas vezes por dia em associação com zidovudina e lamivudina.

*Administração duas vezes por dia (300 mg):*

- *Adultos sem terapêutica prévia*

Em adultos tratados com abacavir em associação com lamivudina e zidovudina, a proporção de doentes com carga vírica não detetável (< 400 cópias/ml) foi, aproximadamente, de 70% (análise intenção-de-tratar às 48 semanas) com um aumento correspondente do número de células CD4.

Num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em adultos, a associação de abacavir, lamivudina e zidovudina foi comparada à associação de indinavir, lamivudina e zidovudina. Devido à elevada proporção de abandonos precoces (42% dos doentes abandonaram o tratamento aleatorizado na semana 48), não é possível obter conclusões definitivas sobre a equivalência entre estes dois regimes terapêuticos na semana 48. Apesar de se ter observado um efeito antivírico semelhante entre os regimes contendo abacavir e indinavir, em termos de proporção de doentes com carga vírica não detetável ( $\leq 400$  cópias/ml; análise intenção de tratar (ITT), 47% *versus* 49%; análise tratados (AT), 86% *versus* 94%, para as associações contendo abacavir e indinavir, respetivamente), os resultados foram favoráveis à associação contendo indinavir, particularmente no subgrupo de doentes com carga vírica elevada ( $> 100.000$  cópias/ml no início; ITT, 46% *versus* 55%; AT, 84% *versus* 93%, para o abacavir e indinavir, respetivamente).

Num ensaio controlado, multicêntrico, em dupla ocultação (CNA30024), 654 doentes infetados pelo VIH sem terapêutica antirretrovírica prévia foram randomizados para receber 300 mg de abacavir duas vezes por dia ou 300 mg de zidovudina duas vezes por dia, ambos em associação com 150 mg de lamivudina duas vezes por dia e 600 mg de efavirenz uma vez por dia. A duração do tratamento em dupla ocultação foi de, pelo menos, 48 semanas. Na população em intenção de tratar (ITT), 70% dos doentes do grupo abacavir, comparativamente a 69% dos doentes no grupo zidovudina, atingiram uma resposta virológica com níveis plasmáticos de ARN VIH-1  $\leq 50$  cópias/ml à semana 48 (valor estimado para diferença do tratamento: 0,8, 95% IC -6,3, 7,9). Na análise do grupo do tratamento (AT) a diferença entre os braços de cada grupo foi mais notória (88% de doentes no grupo abacavir, comparativamente a 95% de doentes no grupo zidovudina (valor estimado para diferença do tratamento: - 6,8, 95% IC -11,8, -1,7). No entanto, ambas as análises foram compatíveis com a conclusão de não-inferioridade entre ambos os braços do tratamento.

ACTG5095 foi um ensaio clínico randomizado (1:1:1), de dupla ocultação e controlado por placebo efetuado em 1147 adultos infetados com o VIH-1 sem tratamento prévio, comparando três regimes: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) vs ZDV/3TC/EFV vs ZDV/3TC/ABC. Após um seguimento médio de 32 semanas, a terapêutica tripla com os três nucleósidos ZDV/3TC/ABC demonstrou ser virológicamente inferior aos outros dois braços, independentemente da carga vírica no basal ( $<$  ou  $> 100\ 000$  cópias/ml), com 26% dos doentes no braço ZDV/3TC/ABC, 16% no braço ZDV/3TC/EFV e 13% no braço com 4 fármacos, classificado como falência virológica (ARN VIH  $>200$  cópias/ml). À semana 48, a proporção de doentes com ARN VIH  $<50$  cópias/ml foi de 63%, 80% e 86% para os braços, ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV e ZDV/3TC/ABC/EFV, respetivamente. Nesta altura, o Grupo de Monitorização dos Dados de Segurança do estudo parou o braço ZDV/3TC/ABC, baseado na maior proporção de doentes com falência virológica. Os braços que permaneceram no estudo continuaram numa forma cega. Após um seguimento médio de 144 semanas, 25% dos doentes no braço ZDV/3TC/ABC/EFV e 26% no braço ZDV/3TC/EFV foram classificados como apresentando falência virológica. Não existiram diferenças significativas no tempo de primeira falência virológica ( $p=0,73$ ; teste log-rank) entre os dois braços. Neste estudo, a adição de ABC a ZDV/3TC/EFV não melhorou significativamente a eficácia.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Falência Virológica (ARN VIH $>200$ cópias/ml)	32 semanas	26%	16%	13%
	144 semanas	-	26%	25%
Sucesso Virológico (48 semanas ARN VIH $< 50$ cópias/ml)		63%	80%	86%

- *Adultos com terapêutica prévia*

Em adultos moderadamente expostos a terapêutica antirretrovírica a adição de abacavir à terapêutica de associação antirretrovírica permitiu um benefício moderado na redução da carga vírica (alteração média de 0,44 log<sub>10</sub> cópias/ml às 16 semanas).

Em doentes com tratamento prévio intenso com NRTIs, a eficácia do abacavir é muito baixa. O grau de benefício quando incluído num novo regime de associação dependerá da natureza e duração da terapêutica prévia, a qual poderá ter selecionado variantes VIH-1 com resistência cruzada ao abacavir.

*Administração uma vez por dia (600 mg):*

- *Adultos sem terapêutica prévia*

O regime uma vez por dia de abacavir, é apoiado por um ensaio multicêntrico, controlado, em dupla ocultação (CNA30021) de 770 doentes adultos infetados pelo VIH, sem terapêutica prévia. Estes doentes eram principalmente doentes assintomáticos infetados pelo VIH - estadios A do Centro para a Prevenção e Controlo da Doença (CDC). Os doentes foram randomizados para receber 600 mg de abacavir uma vez por dia ou 300 mg duas vezes por dia, em associação com efavirenz e lamivudina administrados uma vez por dia. Observou-se sucesso clínico semelhante (valor estimado para diferença do tratamento -1,7, IC 95% - 8,4, 4,9) para ambos os regimes. A partir destes resultados pode concluir-se com 95% de confiança que a verdadeira diferença não é superior a 8,4% em favor do regime duas vezes por dia. Esta potencial diferença é suficientemente pequena para retirar uma conclusão global da não-inferioridade do abacavir uma vez por dia relativamente a abacavir duas vezes por dia.

A incidência da falência virológica foi baixa e, geralmente, semelhante (carga vírica > 50 cópias/ml) em ambos os grupos de tratamento, uma e duas vezes por dia (10% e 8%, respetivamente). Na pequena amostra para a análise genotípica, verificou-se uma tendência para uma taxa superior de mutações associadas aos NRTIs no regime de abacavir uma vez por dia versus duas vezes por dia. Devido à limitada informação proveniente deste estudo, não se podem retirar conclusões definitivas. Informações de longo prazo, com abacavir utilizado como regime uma vez por dia (superior a 48 semanas) são atualmente limitadas.

- *Adultos com terapêutica prévia*

No estudo CAL30001, 182 doentes com falência virológica, sujeitos a tratamento prévio, foram randomizados e receberam tratamento com a associação de dose fixa (FDC) de abacavir/lamivudina uma vez por dia ou 300 mg de abacavir duas vezes por dia, mais 300 mg de lamivudina uma vez por dia, ambos em associação com tenofovir e um IP ou um NNRTI durante 48 semanas. Os resultados indicaram que o grupo FDC foi não-inferior ao grupo abacavir duas vezes por dia, com base em reduções semelhantes no ARN VIH-1, como avaliado pela média da área sob a curva menos valores iniciais (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> cópias/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> cópias/ml respetivamente, IC 95% - 0,13, 0,38). As proporções com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (50% versus 47%) e < 400 cópias/ml (54% versus 57%) foram também semelhantes em cada grupo (população em intenção de tratar). Contudo, uma vez que no estudo só foram incluídos doentes com terapêutica antirretrovírica prévia moderada com um desequilíbrio nos valores iniciais da carga vírica entre os braços do estudo, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

No estudo ESS30008, 260 doentes com supressão virológica, num regime de terapêutica de primeira linha, contendo 300 mg de abacavir mais 150 mg de lamivudina, ambos administrados duas vezes por dia e um IP ou NNRTI, foram randomizados para continuar com este regime ou alterar para a FDC de abacavir/lamivudina mais um IP ou NNRTI durante 48 semanas. Os

resultados indicaram que o grupo FDC estava associado com resultados virológicos semelhantes (não-inferior) comparativamente ao grupo abacavir mais lamivudina, com base na percentagem de indivíduos com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (90% e 85%, respetivamente, IC 95 % -2,7, 13,5).

*Informação adicional:*

A segurança e eficácia de Ziagen em vários regimes de associação com fármacos diferentes não estão ainda completamente avaliadas (particularmente em associação com NNRTIs).

O abacavir penetra no líquido cefalorraquidiano (LCR) (ver secção 5.2) e mostrou aí reduzir os níveis de ARN do VIH-1. No entanto, não se observaram efeitos na função neuropsicológica quando administrado a doentes com complexo de demência da SIDA.

População pediátrica:

Foi efetuada uma comparação aleatória de um regime incluindo administração de abacavir e lamivudina uma vez por dia versus duas vezes por dia dentro de um estudo controlado, multicêntrico e aleatorizado com doentes pediátricos infetados pelo VIH. 1206 doentes pediátricos com idades entre os 3 meses e os 17 anos foram incluídos no ensaio ARROW (COL105677) e foram tratados com doses de acordo com as recomendações posológicas de intervalos de peso presentes nas orientações de tratamento da Organização Mundial de Saúde (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Após 36 semanas num regime incluindo abacavir e lamivudina duas vezes por dia, 669 indivíduos elegíveis foram aleatorizados para continuar com a posologia duas vezes por dia ou para trocar para abacavir e lamivudina uma vez por dia por pelo menos 96 semanas. De realçar, que deste estudo não estavam disponíveis dados clínicos para crianças com menos de um ano de idade. Os resultados estão sumarizados na tabela abaixo:

**Resposta Virológica baseada no ARN plasmático do VIH-1 inferior a 80 cópias/ml à Semana 48 e Semana 96 na aleatorização de abacavir + lamivudina Uma Vez por Dia versus Duas Vezes por Dia no ARROW (Análise Observada)**

	<b>Duas Vezes por Dia N (%)</b>	<b>Uma Vez por Dia N (%)</b>
<b>Semana 0 (Após ≥36 Semanas em Tratamento)</b>		
ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferença de Risco (uma vez por dia-duas vezes por dia)	-4,8% (IC 95% -11,5% a +1,9%), p=0,16	
<b>Semana 48</b>		
ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferença de Risco (uma vez por dia-duas vezes por dia)	-1,6% (IC 95% -8,4% a +5,2%), p=0,65	
<b>Semana 96</b>		
ARN plasmático do VIH-1 <80 cópias/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferença de Risco (uma vez por dia-duas vezes por dia)	-2,3% (IC 95% -9,3% a +4,7%), p=0,52	

Foi demonstrado que o grupo com administração de abacavir + lamivudina uma vez por dia foi não-inferior ao grupo duas vezes por dia de acordo com a margem de não -inferioridade pré-especificada de -12% para o objetivo primário de <80 cópias/ml à Semana 48 assim como à Semana 96 (objetivo secundário) e para todos os outros limiares testados (<200 cópias/ml, <400 cópias/ml, <1000 cópias/ml), que ficaram todos bem dentro desta margem de não-inferioridade. As análises dos subgrupos para testar a heterogenicidade de uma vez por dia versus duas vezes por dia demonstraram não existir efeito significativo do sexo, idade ou carga vírica na altura da aleatorização. As conclusões suportaram a não-inferioridade independentemente do método de análise.

Num estudo independente que comparou as associações de NRTIs sem ocultação (com ou sem nelfinavir em ocultação) em crianças, uma maior proporção tratada com abacavir e lamivudina (71%) ou abacavir e zidovudina (60%) teve ARN do VIH-1  $\leq 400$  cópias/ml às 48 semanas, comparativamente com aqueles tratados com lamivudina e zidovudina (47%) [p=0,09, análise de intenção de tratar]. Similarmente, maiores proporções de crianças tratadas com as combinações contendo abacavir tiveram ARN do VIH-1  $\leq 50$  cópias/ml às 48 semanas (53%, 42% e 28% respetivamente, p=0,07).

Num estudo farmacocinético (PENTA 15), quatro indivíduos virologicamente controlados com menos de 12 meses de idade trocaram de abacavir mais solução oral de lamivudina duas vezes por dia para um regime de uma vez por dia. Três indivíduos tiveram carga vírica indetetável e um teve ARN plasmático do VIH de 900 cópias/ml à Semana 48. Não foram observadas preocupações de segurança nestes indivíduos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O abacavir é bem, e rapidamente, absorvido após administração oral. A biodisponibilidade oral absoluta do abacavir no adulto é de cerca de 83%. Após administração oral, o tempo médio ( $t_{max}$ ) para obtenção das concentrações séricas máximas de abacavir é de cerca de 1,5 horas, para os comprimidos, e cerca de 1,0 hora para a solução.

Não se observaram diferenças entre a AUC para os comprimidos ou solução. Nas doses terapêuticas as médias (CV) no estado estacionário dos valores de  $C_{max}$  e  $C_{min}$  de abacavir são, aproximadamente, de 3,0  $\mu\text{g/ml}$  (30%), e 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99%), respetivamente, para uma dose de 300 mg duas vezes por dia. A média (CV) da AUC para um intervalo de administração de 12 horas foi de 6,02  $\mu\text{g.h/ml}$  (29%), equivalente a uma AUC diária de aproximadamente 12,0  $\mu\text{g.h/ml}$ . O valor de  $C_{max}$  para a solução oral é ligeiramente superior ao do comprimido. Após a administração de um comprimido de 600 mg de abacavir, a  $C_{max}$  média (CV) de abacavir foi de, aproximadamente, 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) e a  $AUC_{\infty}$  média (CV) foi de 11,95  $\mu\text{g.h/ml}$  (21%).

Os alimentos atrasaram a absorção e diminuíram a  $C_{max}$  mas não houve alteração nas concentrações plasmáticas globais (AUC). Portanto, Ziagen pode ser administrado com ou sem alimentos.

### Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição aparente foi de cerca de 0,8 l/kg, indicando que o abacavir penetra livremente nos tecidos orgânicos.

Ensaio clínico em doentes com infeção VIH mostraram uma boa penetração do abacavir no LCR, com uma relação das AUC LCR/plasma entre 30 a 44%. Os valores observados para as concentrações máximas são 9 vezes superiores à  $CI_{50}$  do abacavir de 0,08 µg/ml ou 0,26 µM, quando o abacavir é administrado duas vezes por dia em doses de 600 mg.

Estudos *in vitro* de ligação às proteínas plasmáticas indicam que o abacavir se liga apenas pouco a moderadamente ( $\approx 49\%$ ) às proteínas plasmáticas humanas quando em concentrações terapêuticas. Este facto indica uma baixa probabilidade para interações medicamentosas devidas a deslocação da ligação às proteínas plasmáticas.

### Biotransformação

O abacavir é metabolizado principalmente por via hepática, sendo excretados por via renal aproximadamente 2% da dose administrada, na forma inalterada. As principais vias metabólicas no ser humano são pela desidrogenase alcoólica e por glucuronidação, com formação do ácido 5'-carboxílico e do 5'-glucuronido, que representam cerca de 66% da dose administrada. Os metabolitos são excretados na urina.

### Eliminação

O tempo médio de semivida do abacavir é de cerca de 1,5 horas. Após doses orais repetidas de 300 mg de abacavir, duas vezes por dia, não há acumulação significativa do abacavir. O abacavir é eliminado por metabolização hepática com excreção subsequente dos metabolitos principalmente na urina. Os metabolitos e o abacavir eliminado na forma inalterada representam cerca de 83% da dose administrada de abacavir na urina. O restante é eliminado nas fezes.

### Farmacocinética intracelular

Num estudo em 20 doentes com infeção VIH a receberem 300 mg de abacavir duas vezes por dia, apenas com uma dose de 300 mg administrada antes do período de amostragem de 24 horas, a média geométrica do tempo de semivida intracelular terminal no estado estacionário do carbovir-TP foi de 20,6 h, comparativamente a 2,6 horas da média geométrica plasmática do tempo de semivida do abacavir, neste estudo. Num estudo cruzado em 27 doentes infetados com VIH, a exposição intracelular ao carbovir-TP foi superior para o abacavir 600 mg em regime de toma única diária ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max,24,ss} + 99\%$  e  $C_{min} + 18\%$ ) comparativamente ao regime de 300 mg duas vezes por dia. De um modo geral, esta informação sustenta a utilização de 600 mg de abacavir uma vez por dia, para o tratamento de doentes infetados pelo VIH. Adicionalmente, a eficácia e segurança de abacavir uma vez por dia foi demonstrada num ensaio clínico principal (CNA30021 – Ver secção 5.1 Experiência clínica).

### Populações especiais de doentes

#### *Compromisso hepático*

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. A farmacocinética do abacavir foi estudada em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6) a tomar uma dose única de 600 mg; o valor mediano (intervalo) de AUC foi de 24,1 (10,4 a 54,8) µg.h/ml. Os resultados mostraram que ocorreu um aumento médio (IC 90%) de um fator de 1,89 na AUC do abacavir [1,32: 2,70], e de um fator de 1,58 no seu tempo de semivida de eliminação [1,22: 2,04]. Não é possível fazer uma recomendação definitiva sobre a redução de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro devido à substancial variabilidade na exposição ao abacavir.

O abacavir não está recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

### *Compromisso renal*

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado, com aproximadamente 2% excretados na urina na forma inalterada. A farmacocinética do abacavir é semelhante em doentes com doença renal terminal e em doentes com função renal normal. Portanto, não é necessária redução da dose em doentes com compromisso renal. Com base na limitada experiência existente, Ziagen deve ser evitado em doentes com doença renal terminal.

### *População pediátrica*

De acordo com os ensaios clínicos efetuados em crianças, o abacavir é bem e rapidamente absorvido a partir das formulações de solução oral e comprimidos administradas a crianças. A exposição plasmática ao abacavir demonstrou ser a mesma para as duas formulações quando administradas na mesma dose. As crianças a receber solução oral de abacavir de acordo com o regime posológico recomendado atingem exposição plasmática ao abacavir semelhante à dos adultos. As crianças a receber comprimidos orais de abacavir de acordo com o regime posológico recomendado atingem exposição plasmática ao abacavir superior à das crianças a receber solução oral porque são administradas doses mg/kg superiores com a formulação em comprimido.

Os dados de segurança são insuficientes para recomendar a utilização de Ziagen em crianças de idade inferior a três meses. Os dados disponíveis são limitados e sugerem que a administração de uma dose de solução oral de 2 mg/kg em recém-nascidos, com menos de 30 dias de idade, permite AUCs semelhantes ou superiores, comparativamente às obtidas pela administração da dose de solução oral de 8 mg/kg a crianças de idade superior.

Os dados farmacocinéticos foram obtidos a partir de 3 estudos farmacocinéticos (PENTA 13, PENTA 15 e do subestudo ARROW PK) que envolveram crianças com menos de 12 anos de idade. Os dados são apresentados na tabela abaixo:

### **Resumo do Estado-Estacionário da AUC (0-24) Plasmática do Abacavir ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) e Comparações Estatísticas entre Estudos para Administração Oral Uma Vez e Duas Vezes por Dia**

<b>Estudo</b>	<b>Grupo Etário</b>	<b>Abacavir 16 mg/kg Posologia Uma Vez por Dia Média Geométrica (IC 95%)</b>	<b>Abacavir 8 mg/kg Posologia Duas Vezes por Dia Média Geométrica (IC 95%)</b>	<b>Comparação Uma Vez Versus Duas Vezes por Dia Proporção Média GLS (IC 90%)</b>
Subestudo ARROW PK Parte 1	3 a 12 anos (N=36)	15,3 (13,3,17,5)	15,6 (13,7, 17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 a 12 anos (N=14)	13,4 (11,8, 15,2)	9,91 (8,3, 11,9)	1,35 (1,19, 1,54)
PENTA 15	3 a 36 meses (N=18)	11,6 (9,89, 13,5)	10,9 (8,9, 13,2)	1,07 (0,92, 1,23)

No estudo PENTA 15, a média geométrica da AUC(0-24) (IC 95%) plasmática do abacavir dos quatro indivíduos com menos de 12 meses de idade que mudaram de um regime de duas vezes por dia para um de uma vez por dia (ver secção 5.1) são 15,9 (8,86, 28,5)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  na posologia de uma vez por dia e 12,7 (6,52, 24,6)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  na posologia duas vezes por dia.



*Idosos*

A farmacocinética do abacavir não foi estudada em doentes com idade superior a 65 anos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O abacavir não foi mutagénico em testes bacterianos, porém, mostrou atividade *in vitro* no ensaio de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos, no ensaio do linfoma no ratinho e *in vivo* no teste de formação de micronúcleos, o que é consistente com a atividade já conhecida de outros análogos de nucleósido. Estes resultados indicam que o abacavir, em concentrações elevadas, tem baixo potencial para induzir danos cromossómicos, *in vitro* e *in vivo*.

Os estudos de carcinogenicidade após administração oral de abacavir no ratinho e rato, mostraram um aumento na incidência de tumores malignos e não-malignos. Os tumores malignos ocorreram ao nível da glândula prepucial dos machos e na glândula clitoridiana das fêmeas de ambas as espécies, e nos ratos macho na glândula tiroideia e ao nível do fígado, bexiga, nódulos linfáticos e subcútis dos ratos fêmea.

A maioria destes tumores ocorreu após administração da dose mais elevada de abacavir de 330 mg/kg/dia no ratinho e de 600 mg/kg/dia, no rato. As exceções foram os tumores da glândula prepucial que ocorreram a uma dose de 110 mg/kg no ratinho. A exposição sistémica ao nível da “ausência de efeitos” no ratinho e no rato, foi equivalente a 3 a 7 vezes a exposição sistémica humana durante a terapêutica. Embora se desconheça o potencial carcinogénico no ser humano, estes dados sugerem que o risco carcinogénico para o ser humano é superado pelo potencial benefício clínico.

Nos estudos de toxicidade pré-clínica, o tratamento com abacavir mostrou aumentar o peso do fígado no rato e no macaco. Desconhece-se a relevância clínica deste efeito. Nos ensaios clínicos realizados, o abacavir não mostrou evidência de hepatotoxicidade. Além disso, no ser humano não se observou autoindução do metabolismo do abacavir ou indução do metabolismo de outros fármacos metabolizados pelo fígado.

Após administração de abacavir durante dois anos, observou-se degeneração ligeira do miocárdio no coração do ratinho e rato. As exposições sistémicas foram equivalentes a 7 a 24 vezes a exposição sistémica expectável no ser humano. Não foi determinada a relevância clínica deste resultado.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, ocorreu toxicidade embrionária e fetal no rato, mas não no coelho. Os efeitos observados incluíram diminuição do peso corporal fetal, edema fetal e um aumento de alterações/malformações ósseas, de morte intrauterina precoce e de nados-mortos. A toxicidade embriofetal observada não permite estabelecer conclusões em relação ao potencial teratogénico do abacavir.

Um estudo de fertilidade efetuado no rato mostrou que o abacavir não tem efeito na fertilidade masculina ou feminina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Sorbitol 70% (E420)  
Sacarina sódica  
Citrato de sódio  
Ácido cítrico anidro

Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)  
Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)  
Propilenoglicol (E1520)  
Maltodextrina  
Ácido láctico  
Triacetato de glicerilo  
Aroma artificial de morango e banana  
Água purificada  
Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajuste do pH.

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos

Após primeira abertura da embalagem: 2 meses

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Ziagen solução oral é acondicionado em frasco de polietileno de alta densidade com fecho resistente à abertura por crianças, contendo 240 ml de solução oral

A embalagem também inclui um adaptador em polietileno para a seringa e uma seringa doseadora de 10 ml composta por um tubo em polipropileno (com graduação em ml) e um êmbolo em polietileno.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Um adaptador de plástico e uma seringa doseadora são incluídos na embalagem para uma medição rigorosa da dose de solução oral prescrita. O adaptador é colocado no colo do frasco e a seringa é inserida no adaptador. O frasco é invertido e retirado o volume correto. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holanda

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/99/112/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 8 de julho de 1999

Data da última renovação: 21 de março de 2014

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

### **Comprimidos revestidos por película**

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polónia

### **Solução oral**

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus  
Dublin 24,  
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, 4.2.).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-

risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR - COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ziagen 300 mg comprimidos revestidos por película  
abacavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 300 mg de abacavir (sob a forma de sulfato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos ranhurados revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**Destaque o Cartão de Alerta incluído, contém informação importante sobre a utilização segura deste medicamento**

ATENÇÃO! Em caso de quaisquer sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade, contacte o seu médico IMEDIATAMENTE.

“Puxe aqui” (Cartão de Alerta anexo)

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/99/112/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ziagen 300 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**TEXTO DA EMBALAGEM BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ziagen 300 mg comprimidos

abacavir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **TEXTO PARA O CARTÃO DE ALERTA**

### **FACE 1**

**IMPORTANTE - CARTÃO DE ALERTA**  
**ZIAGEN (abacavir) comprimidos**  
**Mantenha este cartão sempre consigo**

Como Ziagen contém abacavir, alguns doentes em tratamento com Ziagen podem desenvolver uma reação de hipersensibilidade (reação alérgica grave) a qual **pode colocar a vida em risco** caso continue a tomar Ziagen. **CONTACTE O SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE para aconselhamento sobre a possível interrupção do tratamento com Ziagen se:**

- 1. apresentar erupção cutânea OU**
- 2. apresentar um ou mais sintomas de pelo menos DOIS dos seguintes grupos**
  - febre
  - dificuldade em respirar, dor de garganta ou tosse
  - náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal
  - cansaço acentuado, dores ou sensação de mal-estar geral

Caso tenha interrompido o tratamento com Ziagen devido a esta reação, **NUNCA MAIS TOME** Ziagen ou qualquer outro medicamento contendo abacavir (por exemplo Kivexa, Trizivir ou Triumeq) pois, **em algumas horas**, pode ocorrer diminuição da pressão sanguínea com risco de vida ou morte.

**(ver verso do cartão)**

### **FACE 2**

Deve contactar o seu médico imediatamente, caso pense ter uma reação de hipersensibilidade a Ziagen. Anote aqui o contacto do seu médico:

Dr ..... Telef: .....

**Caso o seu médico não esteja disponível, deve procurar ajuda médica com urgência (por ex. o serviço de urgência do hospital mais próximo).**

Para informação geral sobre Ziagen, contacte VIIVHIV HEALTHCARE UNIPESSOAL, Lda  
.....Telef...21 094 08 01

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR – SOLUÇÃO ORAL**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ziagen 20 mg/ml solução oral  
abacavir

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml de solução oral contém 20 mg de abacavir (sob a forma de sulfato)

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém entre outros: sorbitol (340 mg/ml, E420), para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216) e propilenoglicol (E1520). Ver folheto para mais informação.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

240 ml de solução oral

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**Destaque o Cartão de Alerta incluído, contém informação importante sobre a utilização segura deste medicamento**

**ATENÇÃO!** Em caso de quaisquer sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade, contacte o seu médico **IMEDIATAMENTE**.

“**Puxe aqui**” (Cartão de Alerta anexo)

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C

Inutilizar dois meses após a primeira abertura da embalagem

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/99/112/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ziagen 20 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – SOLUÇÃO ORAL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ziagen 20 mg/ml solução oral  
abacavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml de solução oral contém 20 mg de abacavir (sob a forma de sulfato)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém entre outros: sorbitol (340 mg/ml, E420), para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216) e propilenoglicol (E1520). Ver folheto para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

240 ml de solução oral

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



Não conservar acima de 30°C  
Inutilizar dois meses após a primeira abertura da embalagem

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/99/112/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## TEXTO PARA O CARTÃO DE ALERTA

### FACE 1

**IMPORTANTE - CARTÃO DE ALERTA**  
**ZIAGEN (abacavir) solução oral**  
**Mantenha este cartão sempre consigo**

Como Ziagen contém abacavir, alguns doentes em tratamento com Ziagen podem desenvolver uma reação de hipersensibilidade (reação alérgica grave) a qual **pode colocar a vida em risco** caso continue a tomar Ziagen. **CONTACTE O SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE para aconselhamento sobre a possível interrupção do tratamento com Ziagen, se:**

- 1. apresentar erupção cutânea OU**
- 2. apresentar um ou mais sintomas de pelo menos DOIS dos seguintes grupos**
  - febre
  - dificuldade em respirar, dor de garganta ou tosse
  - náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal
  - cansaço acentuado, dores ou sensação de mal-estar geral

Caso tenha interrompido o tratamento com Ziagen devido a esta reação, **NUNCA MAIS TOME** Ziagen ou qualquer outro medicamento contendo abacavir (por exemplo Kivexa, Trizivir ou Triumeq) pois, **em algumas horas**, pode ocorrer diminuição da pressão sanguínea com risco de vida ou morte.

(ver verso do cartão)

### FACE 2

Deve contactar o seu médico imediatamente, caso pense ter uma reação de hipersensibilidade a Ziagen. Anote aqui o contacto do seu médico:

Dr ..... Telef: .....

**Caso o seu médico não esteja disponível, deve procurar ajuda médica com urgência (por ex. o serviço de urgência do hospital mais próximo).**

Para informação geral sobre Ziagen, contacte VIIVHIV HEALTHCARE UNIPESSOAL, Lda ...  
..Telef.....21 094 08 01

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Ziagen 300 mg Comprimidos revestidos por película abacavir

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **IMPORTANTE - Reações de hipersensibilidade**

**Ziagen contém abacavir** (que é também uma das substâncias ativas em medicamentos como **Kivexa, Triumeq e Trizivir**). Alguns doentes em tratamento com abacavir podem desenvolver uma **reação de hipersensibilidade** (reação alérgica grave) que pode colocar a vida em risco caso continuem a tomar medicamentos que contenham abacavir.

**Deve ler com atenção toda a informação na secção “Reações de hipersensibilidade” no painel da Secção 4.**

A embalagem de Ziagen inclui um **Cartão de Alerta**, para lembrar a si e aos profissionais de saúde sobre a hipersensibilidade ao abacavir. **Destaque este cartão e mantenha-o sempre consigo.**

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Ziagen e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ziagen
3. Como tomar Ziagen
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ziagen
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Ziagen e para que é utilizado**

**Ziagen é usado para o tratamento da infeção pelo VIH (vírus da imunodeficiência humana).**

Ziagen contém o ingrediente ativo abacavir. O abacavir pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos chamados *análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)*.

Ziagen não cura completamente a infeção pelo VIH: reduz a quantidade de vírus no seu corpo, mantendo-a a níveis baixos. Também aumenta o número de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco que representa um importante papel na manutenção do funcionamento normal do sistema imunitário, ajudando no combate à infeção.

Nem todas as pessoas respondem ao tratamento com Ziagen da mesma forma. O seu médico monitorizará a eficácia do seu tratamento.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Ziagen

### Não tome Ziagen:

- se tem **alergia** (*hipersensibilidade*) ao abacavir (ou a qualquer outro medicamento que contenha abacavir - tais como **Trizivir**, **Triumeq** ou **Kivexa**) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Leia com atenção toda a informação sobre reações de hipersensibilidade na Secção 4. Verifique com o seu médico se achar que isto se aplica a si.**

### Tome especial cuidado com Ziagen

Algumas pessoas que tomam Ziagen para o VIH correm maiores riscos de sofrerem efeitos indesejáveis graves. Necessita de estar ao corrente destes riscos acrescidos:

- se tem **doença moderada ou grave do fígado.**
- se alguma vez tiver tido **doença do fígado**, incluindo hepatite B ou C
- se for **obeso** (especialmente se for mulher)
- se tiver **doença grave do rim.**

**Fale com o seu médico se alguma destas condições se aplicar a si.** Poderá necessitar de exames gerais adicionais, incluindo exames sanguíneos, enquanto estiver a tomar o seu medicamento. **Veja a Secção 4 para mais informação.**

### Reações de hipersensibilidade ao abacavir

Mesmo os doentes que não têm o gene HLA-B\*5701 podem também desenvolver uma **reação de hipersensibilidade** (uma reação alérgica grave).

**Leia atentamente toda a informação sobre reações de hipersensibilidade na Secção 4 deste folheto.**

### Risco de ataque cardíaco

Não pode ser excluído que o abacavir possa aumentar o risco de sofrer um ataque cardíaco.

**Fale com o seu médico** se tiver problemas no coração, se fumar, ou se tiver outras doenças que possam aumentar o seu risco de doença cardíaca tais como tensão arterial elevada ou diabetes. Não pare de tomar Ziagen a não ser que o seu médico o aconselhe a fazê-lo.

### Esteja atento a sintomas importantes

Algumas pessoas a tomar medicamentos para a infeção pelo VIH desenvolvem outros problemas que podem ser graves. Precisa de conhecer quais os sinais e sintomas importantes aos quais deve estar atento enquanto estiver a tomar Ziagen.

**Leia a informação “Outros efeitos indesejáveis possíveis da terapêutica combinada para o VIH” na Secção 4 deste folheto.**

### **Outros medicamentos e Ziagen**

**Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar** ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Lembre-se de informar o seu médico ou farmacêutico se começar a tomar um novo medicamento enquanto estiver a tomar Ziagen.

### **Alguns medicamentos interagem com Ziagen**

Estes incluem:

- **fenitoína** para o tratamento da **epilepsia**  
**Informe o seu médico** se estiver a tomar fenitoína. O seu médico poderá necessitar de vigiá-lo enquanto estiver a tomar Ziagen.

- **metadona**, usada como **substituto de heroína**. O abacavir aumenta a velocidade a que a metadona é removida do seu corpo. Se estiver a tomar metadona, irá ser examinado para detetar quaisquer sintomas de privação. A sua dose de metadona poderá necessitar de ser ajustada.
- **Informe o seu médico** se estiver a tomar metadona.

**O riociguat é utilizado no tratamento da pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos** (as artérias pulmonares) que transportam o sangue do coração aos pulmões. O seu médico poderá necessitar de reduzir a dose de riociguat, porque o abacavir pode aumentar os níveis sanguíneos de riociguat.

### **Gravidez**

**O uso de Ziagen não é recomendado durante a gravidez.** Ziagen e medicamentos semelhantes podem provocar efeitos indesejáveis nos bebés ainda por nascer. Se tomou Ziagen durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos indesejáveis.

### **Amamentação**

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno. Uma pequena quantidade dos componentes de Ziagen pode também passar para o leite materno. Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível**.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

**Não conduza ou opere máquinas** se não se estiver a sentir bem.

### **Informação importante acerca de alguns outros componentes de Ziagen comprimidos.**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose unitária, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Ziagen**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Engula os comprimidos com alguma água. Ziagen pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se não puder engolir o(s) comprimido(s), poderá esmagá-los e misturá-los com uma pequena quantidade de comida ou bebida e tomar a totalidade da dose imediatamente.

### **Mantenha-se em contacto regular com o seu médico**

Ziagen ajuda a controlar a sua doença. É necessário que continue a tomá-lo todos os dias para impedir que a sua doença se agrave. Poderá ainda desenvolver outras infeções e doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

**Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Ziagen** sem o conselho do seu médico.

### **Quanto tomar**

#### **Adultos, adolescentes e crianças que pesem pelo menos 25 kg**

**A dose habitual de Ziagen é de 600 mg por dia.** Esta dose pode ser tomada como um comprimido de 300 mg duas vezes por dia ou como 2 comprimidos de 300 mg uma vez por dia.

## **Crianças desde um ano de idade que pesem menos de 25 kg**

A dose a administrar depende do peso corporal da sua criança. A dose recomendada é:

- **Crianças que pesem pelo menos 20 kg e menos de 25 kg:** A dose habitual de Ziagen é de 450 mg por dia. Esta pode ser dada como 150 mg (metade de um comprimido) de manhã e 300 mg (um comprimido inteiro) à noite ou como 450 mg (um comprimido e meio) uma vez por dia, de acordo com a indicação do seu médico.
- **Crianças que pesem pelo menos 14 kg e menos de 20 kg:** A dose habitual de Ziagen é de 300 mg por dia. Esta pode ser dada como 150 mg (metade de um comprimido) duas vezes por dia ou como 300 mg (um comprimido inteiro) uma vez por dia, de acordo com a indicação do seu médico.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Está também disponível uma solução oral (20 mg abacavir/ml) para o tratamento de crianças com mais de 3 meses de idade que pesem menos de 14 kg, ou para doentes que necessitem de tomar uma dose mais baixa que a dose habitual, ou que não consigam engolir os comprimidos.

### **Se tomar mais Ziagen do que deveria**

Se acidentalmente tomar demasiado Ziagen, informe o seu médico ou farmacêutico, ou contacte o serviço de urgência do hospital mais próximo para aconselhamento adicional.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Ziagen**

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. A seguir, continue o seu tratamento como antes. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

É importante que tome Ziagen regularmente, porque se o tomar em intervalos irregulares, poderá ser mais provável que tenha uma reação de hipersensibilidade.

### **Se parar de tomar Ziagen**

Se tiver parado de tomar Ziagen por qualquer motivo - especialmente se motivado por achar que está a ter efeitos indesejáveis, ou porque tem outra doença:

**Fale com o seu médico antes de começar a tomá-lo outra vez.** O seu médico irá avaliar se os seus sintomas estão relacionados com uma reação de hipersensibilidade. Se o seu médico considerar que podem estar relacionados, **ser-lhe-á dito para nunca mais tomar Ziagen ou outro medicamento que contenha abacavir (p.ex. Triumeq, Trizivir ou Kivexa).** É importante que siga este conselho.

Se o seu médico o aconselhar a que volte a tomar Ziagen, poder-lhe-á ser pedido que tome as suas primeiras doses num local onde tenha acesso imediato a cuidados médicos caso deles necessite.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Ao tratar a infecção pelo VIH, nem sempre é possível saber se os efeitos indesejáveis que ocorrem são causados por Ziagen, por outros medicamentos que está a tomar simultaneamente ou pela própria infecção pelo VIH. **Por esta razão, é muito importante que informe o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

Mesmo doentes que não têm o gene HLA-B\*5701 podem também desenvolver **uma reação de hipersensibilidade** (uma reação alérgica grave), descrita neste folheto no painel ‘Reações de hipersensibilidade’.

**É muito importante que leia e compreenda a informação sobre esta reação grave.**

**Para além dos efeitos indesejáveis listados abaixo para Ziagen**, podem desenvolver-se outros problemas durante a terapêutica combinada para o VIH.

É importante que leia a informação mais adiante nesta secção sob o cabeçalho “Outros efeitos indesejáveis possíveis da terapêutica combinada para o VIH”.

### **Reações de hipersensibilidade**

**Ziagen** contém **abacavir** (que é também uma substância ativa em **Trizivir, Triumeq e Kivexa**). Abacavir pode causar uma reação alérgica grave conhecida como uma reação de hipersensibilidade. Estas reações de hipersensibilidade foram observadas mais frequentemente em pessoas a tomar medicamentos contendo abacavir.

#### **Quem desenvolve estas reações?**

Qualquer pessoa que tome Ziagen pode desenvolver uma reação de hipersensibilidade ao abacavir, que pode pôr a vida em risco se continuar a tomar Ziagen.

Será mais provável que desenvolva uma reação deste tipo se tiver o gene **HLA-B\*5701** (mas poderá ter esta reação mesmo que não tenha este gene). Deverá ter sido testado para a presença deste gene antes de lhe ter sido receitado Ziagen. **Se sabe que tem este gene, informe o seu médico antes de tomar Ziagen.** Cerca de 3 a 4 em cada 100 doentes tratados com abacavir num ensaio clínico e que não tinham o gene HLA-B\*5701 desenvolveram uma reação de hipersensibilidade.

#### **Quais são os sintomas?**

Os sintomas mais comuns são:

- **febre** (temperatura alta) e **erupção cutânea**.

Outros sintomas comuns são:

- náuseas (sentir-se enjoado), vômitos (estar enjoado), diarreia, dor abdominal (estômago), cansaço extremo.

- Outros sintomas incluem:

Dor muscular ou nas articulações, inchaço do pescoço, dificuldade em respirar, dor de garganta, tosse, dores de cabeça ocasionais, inflamação do olho (conjuntivite), úlceras (feridas) na boca, tensão arterial baixa, formigueiro ou adormecimento das mãos ou dos pés.

#### **Quando é que estas reações acontecem?**

As reações de hipersensibilidade podem começar em qualquer momento durante o tratamento com Ziagen, mas são mais prováveis durante as primeiras 6 semanas de tratamento.

**Se for responsável por uma criança que está a ser tratada com Ziagen, é importante que compreenda a informação sobre esta reação de hipersensibilidade. Se a sua criança manifestar os sintomas descritos abaixo é essencial que siga as instruções dadas.**



**Contacte o seu médico imediatamente:**

- 1. se tiver uma erupção cutânea, OU**
- 2. se tiver sintomas de pelo menos 2 dos seguintes grupos:**
  - febre
  - falta de ar, garganta irritada ou tosse
  - náuseas ou vômitos, diarreia ou dores abdominais
  - cansaço ou dores extremas, ou uma sensação geral de mal-estar.

**O seu médico poderá aconselhá-lo a parar de tomar Ziagen.**

### **Se tiver parado de tomar Ziagen**

Se tiver parado de tomar Ziagen por causa de uma reação de hipersensibilidade, **NUNCA MAIS deve tomar Ziagen, ou outro medicamento que contenha abacavir (p. ex. Trizivir, Triumeq ou Kivexa)**. Se o fizer, dentro de horas, a sua tensão arterial poderá descer a níveis perigosamente baixos, o que poderá conduzir à morte.

Se tiver parado de tomar Ziagen por qualquer razão - especialmente se tiver sido porque pensa que está a ter efeitos indesejáveis, ou porque sofre de outra doença:

**Fale com o seu médico antes de recomeçar a tomar.** O seu médico irá verificar se os seus sintomas estão relacionados com a reação de hipersensibilidade. Se o médico considerar que podem ter relação, **dir-lhe-á para nunca mais tomar Ziagen, ou outro medicamento que contenha abacavir (p. ex. Trizivir, Triumeq ou Kivexa)**. É importante que siga este conselho.

Ocasionalmente, desenvolveram-se reações de hipersensibilidade em pessoas que voltaram a tomar medicamentos contendo abacavir mas que só tinham tido um dos sintomas do Cartão de Alerta quando o pararam de tomar.

Muito raramente, doentes que tomaram medicamentos contendo abacavir no passado sem quaisquer sintomas de hipersensibilidade desenvolveram uma reação de hipersensibilidade quando começaram a tomar estes medicamentos novamente.

Se o seu médico o aconselhar a recomeçar a tomar Ziagen, pode-lhe ser pedido que tome as suas primeiras doses num local onde tenha acesso imediato a cuidados médicos caso deles necessite.

**Se for hipersensível a Ziagen, devolva todos os comprimidos que não tiver usado para que sejam eliminados em segurança.** Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

A embalagem de Ziagen inclui um **Cartão de Alerta** para o lembrar a si e aos profissionais de saúde sobre as reações de hipersensibilidade. **Destaque este cartão e mantenha-o sempre consigo.**

### **Efeitos indesejáveis frequentes**

Estes podem afetar **até 1 em cada 10** pessoas:

- reação de hipersensibilidade
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- dores de cabeça
- ficar enjoado (*vômitos*)
- diarreia
- perda de apetite
- fadiga, falta de energia
- febre
- erupção cutânea.

### **Efeitos indesejáveis raros**

Estes podem afetar **até 1 em cada 1000** pessoas:

- inflamação do pâncreas (*pancreatite*).

### **Efeitos indesejáveis muito raros**

Estes podem afetar **até 1 em cada 10000** pessoas:

- erupção cutânea, que pode formar bolhas e que se assemelha a pequenos alvos (manchas escuras centrais cercadas por uma área mais clara com um anel escuro na borda exterior) (*eritema multiforme*)
- erupção cutânea disseminada com bolhas e pele a escamar, particularmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*) e uma forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície corporal (*necrólise epidérmica tóxica*).
- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue)

**Se notar algum destes sintomas contacte um médico urgentemente.**

### **Se tiver efeitos indesejáveis**

**Informe o seu médico ou farmacêutico** se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou for problemático, ou se notar algum efeito indesejável não listado neste folheto.

### **Outros efeitos indesejáveis possíveis da terapêutica combinada para o VIH**

A terapêutica combinada, incluindo o Ziagen, pode provocar o desenvolvimento de outros problemas durante o tratamento do VIH.

### **Sintomas de infeção e inflamação**

#### **Infeções antigas podem reaparecer**

Pessoas com infeção avançada pelo VIH (SIDA) têm sistemas imunitários enfraquecidos e estão mais em risco de desenvolver infeções graves (infeções oportunistas). Quando estas pessoas iniciam tratamento, poderão verificar o reaparecimento de infeções antigas e escondidas que provocam sinais e sintomas de inflamação. Estes sintomas são provavelmente provocados pelo fortalecimento do sistema imunitário do corpo, que começa a combater estas infeções. Os sintomas geralmente incluem **febre**, mais alguns dos seguintes:

- dor de cabeça
- dor de estômago
- dificuldade em respirar

Em casos raros, à medida que o sistema imunitário se torna mais forte, pode também atacar tecido saudável do corpo (*doenças autoimunes*). Os sintomas das doenças autoimunes podem desenvolver-se vários meses após ter começado a tomar medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. Os sintomas podem incluir:

- palpitações (batimento cardíaco rápido ou irregular) ou tremor
- hiperatividade (agitação e movimentos excessivos)
- fraqueza que começa nas mãos e nos pés e avança em direção ao tronco

Se tiver algum sintoma de infeção enquanto estiver a tomar Ziagen:

**Informe o seu médico imediatamente.** Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

### **Poderá ter problemas com os seus ossos**

Algumas pessoas a tomar terapêutica combinada para o VIH desenvolvem um problema chamado *osteonecrose*. Com este problema, partes do tecido ósseo morrem devido à diminuição

do fornecimento de sangue ao osso. As pessoas poderão estar em maior risco de ter este problema:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem a tomar também medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consumirem álcool
- se os seus sistemas imunitários forem muito fracos
- se tiverem excesso de peso.

**Os sinais de osteonecrose incluem:**

- rigidez nas articulações
- incómodos e dores (especialmente na anca, joelho ou ombro)
- dificuldade de movimentos.

Se notar algum destes sintomas:

**Informe o seu médico.**

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V\*. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Ziagen**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Ziagen**

Cada comprimido revestido por película de Ziagen contém 300 mg da substância ativa, abacavir (sob a forma de sulfato).

Os outros componentes são celulose microcristalina, carboximetilamido sódico, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra no núcleo do comprimido. O revestimento do comprimido contém triacetina, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, polissorbato 80 e óxido de ferro amarelo.

**Qual o aspeto de Ziagen e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de Ziagen são gravados com “GX 623” em ambas as faces. Os comprimidos ranhurados são amarelos, oblongos e são fornecidos em embalagem contendo 60 comprimidos acondicionados em blister.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** ViiV Healthcare BV,  
Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Holanda

**Fabricante:**

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: +34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/YYYY}**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Ziagen 20 mg/ml solução oral abacavir

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **IMPORTANTE - Reações de hipersensibilidade**

**Ziagen contém abacavir** (que é também uma substância ativa em medicamentos como **Kivexa**, **Triumeq** e **Trizivir**). Alguns doentes em tratamento com abacavir podem desenvolver uma **reação de hipersensibilidade** (reação alérgica grave) que pode colocar a vida em risco caso continuem a tomar medicamentos que contenham abacavir.

**Deve ler com atenção toda a informação na secção “Reações de hipersensibilidade” no painel da Secção 4.**

A embalagem de Ziagen inclui um **Cartão de Alerta**, para lembrar a si e aos profissionais de saúde sobre a hipersensibilidade ao abacavir. **Destaque este cartão e mantenha-o sempre consigo.**

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Ziagen e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ziagen
3. Como tomar Ziagen
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ziagen
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Ziagen e para que é utilizado**

**Ziagen é usado para o tratamento da infeção pelo VIH (vírus da imunodeficiência humana).**

Ziagen contém o ingrediente ativo abacavir. O abacavir pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos chamados *análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)*.

Ziagen não cura completamente a infeção pelo VIH: reduz a quantidade de vírus no seu corpo, mantendo-a a níveis baixos. Também aumenta o número de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco que representa um importante papel na manutenção do funcionamento normal do sistema imunitário, ajudando no combate à infeção.

Nem todas as pessoas respondem ao tratamento com Ziagen da mesma forma. O seu médico monitorizará a eficácia do seu tratamento.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Ziagen

### Não tome Ziagen:

- se tem **alergia** (*hipersensibilidade*) ao abacavir (ou a qualquer outro medicamento que contenha abacavir - tais como **Triumeq**, **Trizivir** ou **Kivexa**) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Leia com atenção toda a informação sobre reações de hipersensibilidade na Secção 4. Verifique com o seu médico se achar que isto se aplica a si.**

### Tome especial cuidado com Ziagen

Algumas pessoas que tomam Ziagen para o VIH correm maiores riscos de sofrerem efeitos indesejáveis graves. Necessita de estar ao corrente destes riscos acrescidos:

- se tem **doença moderada ou grave do fígado**.
- se alguma vez tiver tido **doença do fígado**, incluindo hepatite B ou C
- se for **obeso** (especialmente se for mulher)
- se tiver **doença grave do rim**

**Fale com o seu médico se alguma destas condições se aplicar a si.** Poderá necessitar de exames gerais adicionais, incluindo exames sanguíneos, enquanto estiver a tomar o seu medicamento. **Veja a Secção 4 para mais informação.**

### Reações de hipersensibilidade ao abacavir

Mesmo os doentes que não têm o gene HLA-B\*5701 podem também desenvolver uma **reação de hipersensibilidade** (uma reação alérgica grave).

**Leia atentamente toda a informação sobre as reações de hipersensibilidade na Secção 4 deste folheto.**

### Risco de ataque cardíaco

Não pode ser excluído que o abacavir possa aumentar o risco de sofrer um ataque cardíaco.

**Fale com o seu médico** se tiver problemas no coração, se fumar, ou se tiver outras doenças que possam aumentar o seu risco de doença cardíaca tais como tensão arterial elevada ou diabetes. Não pare de tomar Ziagen a não ser que o seu médico o aconselhe a fazê-lo.

### Esteja atento a sintomas importantes

Algumas pessoas a tomar medicamentos para a infeção pelo VIH desenvolvem outros problemas que podem ser graves. Precisa de conhecer quais os sinais e sintomas importantes aos quais deve estar atento enquanto estiver a tomar Ziagen.

**Leia a informação “Outros efeitos indesejáveis possíveis da terapêutica combinada para o VIH” na Secção 4 deste folheto.**

### Outros medicamentos e Ziagen

**Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar** ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Lembre-se de informar o seu médico ou farmacêutico se começar a tomar um novo medicamento enquanto estiver a tomar Ziagen.

### Alguns medicamentos interagem com Ziagen

Estes incluem:

- **fenitoína** para o tratamento da **epilepsia**  
**Informe o seu médico** se estiver a tomar fenitoína. O seu médico poderá necessitar de vigiá-lo enquanto estiver a tomar Ziagen.

- **metadona**, usada como **substituto de heroína**. O abacavir aumenta a velocidade a que a metadona é removida do seu corpo. Se estiver a tomar metadona, irá ser examinado para detetar quaisquer sintomas de privação. A sua dose de metadona poderá necessitar de ser ajustada.

**Informe o seu médico** se estiver a tomar metadona.

**O riociguat é utilizado no tratamento da pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos** (as artérias pulmonares) que transportam o sangue do coração aos pulmões. O seu médico poderá necessitar de reduzir a dose de riociguat, porque o abacavir pode aumentar os níveis sanguíneos de riociguat.

### **Gravidez**

**O uso de Ziagen não é recomendado durante a gravidez.** Ziagen e medicamentos semelhantes podem provocar efeitos indesejáveis nos bebés ainda por nascer.

Se tomou Ziagen durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos indesejáveis.

### **Amamentação**

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno. Uma pequena quantidade dos componentes de Ziagen pode também passar para o leite materno

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível**.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

**Não conduza ou opere máquinas** se não se estiver a sentir bem.

### **Informação importante sobre alguns dos outros componentes da solução oral de Ziagen**

Este medicamento contém o adoçante sorbitol (aproximadamente 5 g em cada dose de 15 ml), o que pode ter um efeito laxante suave. Não tome medicamentos que contenham sorbitol se tiver uma intolerância hereditária à frutose. O valor calórico do sorbitol é de 2,6 kcal/g.

Ziagen também contém conservantes (*parahidroxibenzoatos*) que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose unitária, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Ziagen solução oral contém 50 mg/ml de propilenoglicol. Quando tomado de acordo com as recomendações posológicas, cada 15 ml contém aproximadamente 750 mg de propilenoglicol.

- Se o seu filho tem menos de 5 anos de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe administrar este medicamento, especialmente se estiverem a ser utilizados outros medicamentos que contenham propilenoglicol ou álcool.
- Se esta grávida ou a amamentar, não tome este medicamento a menos que recomendado pelo seu médico. O seu médico poderá realizar verificações adicionais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Se sofre de uma doença de fígado ou rins, não tome este medicamento a menos que recomendado pelo seu médico. O seu médico poderá realizar verificações adicionais enquanto estiver a tomar este medicamento.



### 3. Como tomar Ziagen

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Ziagen pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### **Mantenha-se em contacto regular com o seu médico**

Ziagen ajuda a controlar a sua doença. É necessário que continue a tomá-lo todos os dias para impedir que a sua doença se agrave. Poderá ainda desenvolver outras infeções e doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

**Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Ziagen** sem o conselho do seu médico.

#### **Quanto tomar**

##### **Adultos, adolescentes e crianças que pesem pelo menos 25 kg**

A dose habitual de Ziagen é de **600 mg (30 ml) por dia**. Esta dose pode ser tomada como 300 mg (15 ml) duas vezes por dia ou como 600 mg (30 ml) uma vez por dia.

##### **Crianças desde os 3 meses de idade que pesem menos de 25 kg**

A dose a administrar depende do peso corporal da criança. A dose recomendada é de 8 mg/kg duas vezes por dia ou 16 mg/kg uma vez por dia até uma dose diária total máxima de 600 mg por dia.

#### **Como medir a sua dose e tomar o medicamento**

Use a seringa para doseamento oral fornecida com a embalagem para medir a sua dose com precisão. Quando cheia, a seringa contém 10 ml de solução.

1. Remova o envólucro de plástico da seringa/adaptador.
2. **Retire a tampa do frasco.** Guarde-a num lugar seguro.
3. Remova o adaptador da seringa.
4. Segure o frasco com firmeza. **Coloque o adaptador de plástico no gargalo do frasco.**
5. **Insira a seringa** firmemente no adaptador.
6. Vire o frasco ao contrário.
7. **Puxe o êmbolo da seringa** até que esta contenha a primeira parte da sua dose completa.
8. Vire o frasco para a posição inicial. **Retire a seringa** do adaptador.
9. **Ponha a seringa na sua boca**, colocando a ponta da seringa contra o lado interior da sua bochecha. **Lentamente, pressione o êmbolo**, permitindo algum tempo para engolir. **Não** carregue com demasiada força para não esguichar o líquido diretamente para a sua garganta ou poderá engasgar-se.
10. **Limpe bem a seringa cada vez que esta seja esvaziada**
11. **Repita os passos 5 a 10** da mesma forma até que tenha tomado a totalidade da sua dose. *Por exemplo, se a sua dose são 30 ml, irá precisar de tomar 3 seringas cheias de medicamento.*
12. Após ter tomado a sua dose completa, lave a seringa bem com água limpa. Deixe-a secar completamente antes de voltar a usá-la.
13. **Feche o frasco** firmemente com a tampa, deixando o adaptador colocado.

#### **Se tomar mais Ziagen do que deveria**

Se acidentalmente tomar demasiado Ziagen, informe o seu médico ou farmacêutico, ou contacte o serviço de urgência do hospital mais próximo para aconselhamento adicional.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Ziagen**

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. A seguir, continue o seu tratamento como antes. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

É importante que tome Ziagen regularmente, porque se o tomar em intervalos irregulares, poderá ser mais provável que tenha uma reação de hipersensibilidade.

#### **Se parar de tomar Ziagen**

Se tiver parado de tomar Ziagen por qualquer motivo - especialmente se motivado por achar que está a ter efeitos indesejáveis, ou porque tem outra doença:

**Fale com o seu médico antes de começar a tomá-lo outra vez.** O seu médico irá avaliar se os seus sintomas estão relacionados com uma reação de hipersensibilidade. Se o seu médico considerar que podem estar relacionados, **ser-lhe-á dito para nunca mais tomar Ziagen ou outro medicamento que contenha abacavir (p.ex. Triumeq, Trizivir ou Kivexa).** É importante que siga este conselho.

Se o seu médico o aconselhar a que volte a tomar Ziagen, poder-lhe-á ser pedido que tome as suas primeiras doses num local onde tenha acesso imediato a cuidados médicos caso deles necessite.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Ao tratar a infeção pelo VIH, nem sempre é possível saber se os efeitos indesejáveis que ocorrem são causados por Ziagen, por outros medicamentos que está a tomar simultaneamente ou pela própria infeção pelo VIH. **Por esta razão, é muito importante que informe o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

Mesmo doentes que não têm o gene HLA-B\*5701 podem também desenvolver **uma reação de hipersensibilidade** (uma reação alérgica grave), descrita neste folheto no painel 'Reações de hipersensibilidade'.

**É muito importante que leia e compreenda a informação acerca desta reação grave.**

**Para além dos efeitos indesejáveis listados abaixo para Ziagen,** podem desenvolver-se outros problemas durante a terapêutica combinada para o VIH.

É importante que leia a informação mais adiante nesta secção sob o cabeçalho "Outros efeitos indesejáveis possíveis da terapêutica combinada para o VIH".

#### **Reações de hipersensibilidade**

**Ziagen contém abacavir** (que é também uma substância ativa no **Trizivir, Triumeq e Kivexa**). Abacavir pode causar uma reação alérgica grave conhecida como uma reação de hipersensibilidade. Estas reações de hipersensibilidade foram observadas mais frequentemente em pessoas a tomar medicamentos contendo abacavir.

#### **Quem desenvolve estas reações?**

Qualquer pessoa que tome Ziagen pode desenvolver uma reação de hipersensibilidade ao abacavir, que pode pôr a vida em risco se continuar a tomar Ziagen.

Será mais provável que desenvolva uma reação deste tipo se tiver o gene **HLA-B\*5701** (mas poderá ter esta reação mesmo que não tenha este gene). Deverá ter sido testado para a presença deste gene antes de lhe ter sido receitado Ziagen. **Se sabe que tem este gene, informe o seu médico antes de tomar Ziagen.**

Cerca de 3 a 4 em cada 100 doentes tratados com abacavir num ensaio clínico e que não tinham o gene HLA-B\*5701 desenvolveram uma reação de hipersensibilidade.

#### **Quais são os sintomas?**

Os sintomas mais comuns são:

- **febre** (temperatura alta) e **erupção cutânea**.

Outros sintomas comuns são:

- náuseas (sentir-se enjoado), vômitos (estar enjoado), diarreia, dor abdominal (estômago), cansaço extremo.

- Outros sintomas incluem:

Dor muscular ou nas articulações, inchaço do pescoço, dificuldade em respirar, dor de garganta, tosse, dores de cabeça ocasionais, inflamação do olho (conjuntivite), úlceras (feridas) na boca, tensão arterial baixa, formigueiro ou adormecimento das mãos ou dos pés.

#### **Quando é que estas reações acontecem?**

As reações de hipersensibilidade podem começar em qualquer momento durante o tratamento com Ziagen, mas são mais prováveis durante as primeiras 6 semanas do tratamento.

**Se for responsável por uma criança que está a ser tratada com Ziagen, é importante que compreenda a informação sobre esta reação de hipersensibilidade. Se a sua criança manifestar os sintomas descritos abaixo é essencial que siga as instruções dadas.**

#### **Contacte o seu médico imediatamente:**

- 1. se tiver uma erupção cutânea, OU**
- 2. se tiver sintomas de pelo menos 2 dos seguintes grupos:**
  - febre
  - falta de ar, garganta irritada ou tosse
  - náuseas ou vômitos, diarreia ou dores abdominais
  - cansaço ou dores extremas, ou uma sensação geral de mal-estar.

**O seu médico poderá aconselhá-lo a parar de tomar Ziagen.**

#### **Se tiver parado de tomar Ziagen**

Se tiver parado de tomar Ziagen por causa de uma reação de hipersensibilidade, **NUNCA MAIS deve tomar Ziagen, ou outro medicamento que contenha abacavir (p. ex. Trizivir, Triumeq ou Kivexa)**. Se o fizer, dentro de horas, a sua pressão arterial poderá descer a níveis perigosamente baixos, o que poderá conduzir à morte.

Se tiver parado de tomar Ziagen por qualquer razão - especialmente se tiver sido porque pensa que está a ter efeitos indesejáveis, ou porque sofre de outra doença:

**Fale com o seu médico antes de recomeçar a tomar.** O seu médico irá verificar se os seus sintomas estão relacionados com a reação de hipersensibilidade. Se o médico considerar que

podem ter relação, **dir-lhe-á para nunca mais tomar Ziagen, ou outro medicamento que contenha abacavir (p. ex. Trizivir, Triumeq ou Kivexa).** É importante que siga este conselho.

Ocasionalmente, desenvolveram-se reações de hipersensibilidade em pessoas que voltaram a tomar medicamentos contendo abacavir mas que só tinham tido um dos sintomas do Cartão de Alerta quando o pararam de tomar.

Muito raramente, doentes que tomaram medicamentos contendo abacavir no passado sem quaisquer sintomas de hipersensibilidade desenvolveram uma reação de hipersensibilidade quando começaram a tomar estes medicamentos novamente.

Se o seu médico o aconselhar a recomeçar a tomar Ziagen, pode-lhe ser pedido que tome as suas primeiras doses num local onde tenha acesso imediato a cuidados médicos caso deles necessite.

**Se for hipersensível a Ziagen, devolva toda a solução oral que não tiver usado para que seja eliminada em segurança.** Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

A embalagem de Ziagen inclui um **Cartão de Alerta** para o lembrar a si e aos profissionais de saúde sobre as reações de hipersensibilidade. **Destaque este cartão e mantenha-o sempre consigo.**

#### **Efeitos indesejáveis frequentes**

Estes podem afetar **até 1 em cada 10** pessoas:

- reação de hipersensibilidade
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- dores de cabeça
- ficar enjoado (*vómitos*)
- diarreia
- perda de apetite
- fadiga, falta de energia
- febre
- erupção cutânea.

#### **Efeitos indesejáveis raros**

Estes podem afetar **até 1 em cada 1000** pessoas:

- inflamação do pâncreas (*pancreatite*).

#### **Efeitos indesejáveis muito raros**

Estes podem afetar **até 1 em cada 10000** pessoas:

- erupção cutânea, que pode formar bolhas e que se assemelha a pequenos alvos (manchas escuras centrais cercadas por uma área mais clara com um anel escuro na borda exterior) (*eritema multiforme*)
- erupção cutânea disseminada com bolhas e pele a escamar, particularmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*) e uma forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície corporal (*necrólise epidérmica tóxica*).
- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue)

**Se notar algum destes sintomas contacte um médico urgentemente.**

### **Se tiver efeitos indesejáveis**

**Informe o seu médico ou farmacêutico** se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou for problemático, ou se notar algum efeito indesejável não listado neste folheto.

### **Outros efeitos indesejáveis possíveis da terapêutica combinada para o VIH**

A terapêutica combinada, incluindo o Ziagen, pode provocar o desenvolvimento de outros problemas durante o tratamento do VIH.

### **Sintomas de infeção e inflamação**

#### **Infeções antigas podem reaparecer**

Pessoas com infeção avançada pelo VIH (SIDA) têm sistemas imunitários enfraquecidos e estão mais em risco de desenvolver infeções graves (infeções oportunistas). Quando estas pessoas iniciam tratamento, poderão verificar o reaparecimento de infeções antigas e escondidas que provocam sinais e sintomas de inflamação. Estes sintomas são provavelmente provocados pelo fortalecimento do sistema imunitário do corpo, que começa a combater estas infeções. Os sintomas geralmente incluem **febre**, mais alguns dos seguintes:

- dor de cabeça
- dor de estômago
- dificuldade em respirar

Em casos raros, à medida que o sistema imunitário se torna mais forte, pode também atacar tecido saudável do corpo (*doenças autoimunes*). Os sintomas das doenças autoimunes podem desenvolver-se vários meses após ter começado a tomar medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. Os sintomas podem incluir:

- palpitações (batimento cardíaco rápido ou irregular) ou tremor
- hiperatividade (agitação e movimentos excessivos)
- fraqueza que começa nas mãos e nos pés e avança em direção ao tronco

Se tiver algum sintoma de infeção enquanto estiver a tomar Ziagen:

**Informe o seu médico imediatamente.** Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

### **Poderá ter problemas com os seus ossos**

Algumas pessoas a tomar terapêutica combinada para o VIH desenvolvem um problema chamado *osteonecrose*. Com este problema, partes do tecido ósseo morrem devido à diminuição do fornecimento de sangue ao osso. As pessoas poderão estar em maior risco de ter este problema:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem a tomar também medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consumirem álcool
- se os seus sistemas imunitários forem muito fracos
- se tiverem excesso de peso.

### **Os sinais de osteonecrose incluem:**

- rigidez nas articulações
- incómodos e dores (especialmente na anca, joelho ou ombro)
- dificuldade de movimentos.

Se notar algum destes sintomas:

**Informe o seu médico.**

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice

V\*. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Ziagen

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Inutilizar a solução oral dois meses após a primeira abertura da embalagem.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Ziagen

Cada ml de solução oral de Ziagen contém 20 mg da substância ativa, abacavir (sob a forma de sulfato).

Os outros componentes são sorbitol 70% (E420), sacarina sódica, citrato de sódio, ácido cítrico anidro, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216), propilenoglicol (E1520), maltodextrina, ácido láctico, triacetato de glicerilo, aromas artificiais de morango e banana, água purificada, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajuste de pH.

### Qual o aspeto de Ziagen e conteúdo da embalagem

A solução oral de Ziagen é transparente a amarelada que pode tornar-se castanha ao longo do tempo e com sabor a morango/banana. É fornecida em embalagens que contêm um frasco branco de polietileno, com uma tampa com abertura resistente a crianças. O frasco contém 240 ml (20 mg abacavir/ml) de solução. Estão incluídos na embalagem um adaptador de plástico e uma seringa de 10 ml para doseamento oral.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijkstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Holanda

**Fabricante:** ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: +34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/YYYY}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>