

**LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Kivexa®**

sulfato de abacavir + lamivudina

**APRESENTAÇÕES**

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

**USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de **Kivexa®** contém:

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

lamivudina ..... 300 mg

excipientes\* .....q.s.p. .... 1 comprimido

\*celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, Opadry® laranja YS-1-13065-A (hipromelose, dióxido de titânio, polietilenoglicol, polissorbato 80, amarelo crepúsculo), água purificada.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Estudos Clínicos**

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

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

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

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

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

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

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

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

Avaliou-se a análise genotípica de todos os indivíduos com falha virológica (confirmada por níveis de RNA do HIV maiores que 50 cópias/mL). Houve baixa incidência geral de falha virológica no grupo de tratamento de uma vez por dia e no de duas vezes (10% e 8% respectivamente). Além disso, por motivos técnicos, a genotipagem se restringiu a amostras de RNA do HIV-1 superiores a 500 cópias/mL.

Esses fatores resultaram em pequeno tamanho amostral. Portanto, não é possível tirar conclusões sólidas relativas às diferenças das mutações emergentes do tratamento entre os dois grupos. O resíduo de aminoácido 184 da transcriptase reversa foi uniformemente a posição mais frequente das mutações associadas à resistência a ITRNs (M184V ou M184I). A segunda mutação mais frequente foi L74V. As mutações Y115F e K65R se mostraram incomuns.

#### *Antiretroviral Pregnancy Registry*

O *Antiretroviral Pregnancy Registry* recebeu relatórios prospectivos de mais de 2.000 exposições ao abacavir durante a gravidez, que resultaram em bebês nascidos com vida. Isso consiste em mais de 800 exposições durante o primeiro trimestre, mais de 1.100 exposições durante o segundo/terceiro trimestre, sendo o número de nascimentos com deficiências congênitas de 27 e 32, respectivamente. A prevalência (IC 95%) das deficiências congênitas no primeiro trimestre foi de 3,1 % (2,0 - 4,4 %) e no segundo/terceiro trimestre foi de 2,7 % (1,9 - 3,9%). Dentre as grávidas da população de referência, a taxa de base das deficiências congênitas foi de 2,7%. Não houve associação entre o abacavir e o número geral de deficiências congênitas observadas nos registros (*Pregnancy Registry*) do abacavir. O *Antiretroviral Pregnancy Registry* tem recebido relatos de mais de 11.000 exposições à lamivudina durante a gravidez, resultando em nascimento. Isto consiste em mais de 4.200 exposições durante o primeiro trimestre, mais de 6.900 exposições durante o segundo/terceiro trimestre e incluiu 135 e 198 deficiências congênitas, respectivamente. A prevalência (IC 95%) de deficiências no primeiro trimestre foi de 3,2% (2,6 - 3,7 %) e no segundo/terceiro trimestre foi de 2,8% (2,4 - 3,2 %). Dentre as grávidas da população de referência, a taxa de base das deficiências congênitas foi de 2,7%. O *Antiretroviral Pregnancy Registry* não mostra nenhum aumento do risco de deficiências congênitas graves para a lamivudina em comparação com a taxa de base.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Código ATC

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

#### Mecanismo de ação

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

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

#### Efeitos Farmacodinâmicos

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

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

A resistência cruzada entre abacavir ou lamivudina e antirretrovirais de outras classes, como inibidores de protease (IPs) ou inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs), não é provável. Demonstrou-se menor sensibilidade ao abacavir em isolados clínicos de pacientes com replicação viral descontrolada que foram pré-tratados com outros inibidores análogos de nucleosídeos e são resistentes a eles.



**Kivexa®**

## Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

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

### Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

### Absorção

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

### Distribuição

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

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

### Metabolismo

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

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

### Eliminação

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

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

### Farmacocinética em populações especiais

#### Insuficiência hepática

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

Uma redução de dose de abacavir será provavelmente necessária para os pacientes com insuficiência hepática leve. Uma preparação separada de abacavir deve, portanto, ser usada no tratamento desses indivíduos. Não se estudou a farmacocinética do abacavir em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Espera-se que as concentrações plasmáticas do abacavir variem e aumentem substancialmente nessa população. **Kivexa®** não é, portanto, recomendado para pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave. Os dados obtidos sobre o uso da lamivudina em pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave mostram que sua farmacocinética não é afetada de forma expressiva por essa condição.

#### Insuficiência renal

Obtiveram-se dados farmacocinéticos sobre o uso isolado de abacavir e lamivudina. O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado, e cerca de 2% desse fármaco é excretado de forma inalterada pela urina. A farmacocinética do abacavir nos pacientes com doença renal em estágio terminal mostra-se similar a dos indivíduos com função renal normal. Estudos sobre a lamivudina mostram que suas concentrações plasmáticas (AUC) são maiores nos pacientes com insuficiência renal devido à queda da depuração. Uma redução de dose é necessária para

os pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min, portanto deve-se usar uma preparação isolada de lamivudina para tratar essa população.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

##### Hipersensibilidade ao abacavir (ver Reações Adversas)

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

O seguinte deve ser respeitado:

- O *status* relativo ao teste de HLA-B \* 5701 deve ser considerado antes de se iniciar o tratamento com abacavir e também antes de reiniciar o tratamento com este medicamento em pacientes com *status* desconhecido do alelo HLA-B \* 5701, ainda que previamente tenham tolerado o abacavir.
- **Kivexa®** não é recomendado para pacientes com o alelo HLA-B \* 5701, ou em pacientes que tiveram suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir enquanto faziam uso de qualquer outro medicamento contendo abacavir, independente do *status* relativo ao HLA-B \* 5701.
- Todos os pacientes devem ser lembrados de ler a bula que vem na embalagem de **Kivexa®**. Devem também ter em mente a importância de remover o Cartão de Alerta da embalagem e de mantê-lo sempre consigo.
- Em todo paciente tratado com **Kivexa®**, o diagnóstico clínico de suspeita de reação de hipersensibilidade deve apoiar a tomada de decisão clínica.
- **Kivexa® deve ser interrompido imediatamente, mesmo na ausência do alelo HLA-B \* 5701, caso haja suspeita de reação de hipersensibilidade. O atraso na suspensão do tratamento com Kivexa® após o início da hipersensibilidade pode resultar em uma reação com risco de vida.**
- Os pacientes que tenham sofrido uma reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a inutilizar os comprimidos **Kivexa®**, a fim de evitar o reinício do tratamento com abacavir.
- **Reiniciar o tratamento com medicamentos contendo abacavir seguido de uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao fármaco pode resultar no retorno imediato dos sintomas em algumas horas, incluindo hipotensão com risco à vida e óbito.**
- **Independente do *status* relativo ao HLA-B\*5701 do paciente, se a terapia com qualquer produto contendo abacavir foi interrompida e o reinício da terapia com abacavir estiver sob consideração, deve-se estabelecer o motivo da interrupção. Se não for possível excluir a reação de hipersensibilidade, o uso de Kivexa®, assim como de qualquer outro medicamento que contenha abacavir, não deve ser reiniciado.**
- Se a reação de hipersensibilidade for descartada, os pacientes podem reiniciar o tratamento com **Kivexa®**. Raramente, os pacientes que descontinuaram o uso de abacavir também tiveram reações com risco à vida dentro de horas após o reinício da terapia com abacavir por outras razões que não tenham sido sintomas da reação de hipersensibilidade (ver Reações Adversas). Os pacientes devem ser informados de que a reação de hipersensibilidade pode ocorrer com a reintrodução de **Kivexa®** ou com qualquer outro medicamento contendo abacavir e a reintrodução desses medicamentos deve ser feita somente se o atendimento médico for de fácil acesso.

##### Descrição Clínica da reação de hipersensibilidade ao abacavir:

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

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

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

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

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

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

**Níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea:** os níveis de lipídeo sérico e glicose sanguínea podem aumentar durante a terapia



**Kivexa®**

## Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

antirretroviral. Controle da doença e mudanças no estilo de vida podem também ser fatores contribuintes para o aumento desses níveis. Deve ser considerada a quantificação de lipídeos séricos e glicose sanguínea. Desordens lipídicas devem ser tratadas, conforme clinicamente apropriado.

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

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

### Infecções oportunistas

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

### Transmissão de infecção

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

### Infarto do miocárdio

Diversos estudos epidemiológicos observacionais correlacionaram o uso de abacavir com o risco de infarto do miocárdio. Em meta-análises de estudos randomizados controlados não foi observado risco excessivo de infarto do miocárdio com o uso de abacavir. Até o presente momento, não há nenhum mecanismo biológico estabelecido que explique o aumento potencial do risco. De modo geral, os dados disponíveis de estudos observacionais e de estudos clínicos controlados mostram inconsistência e, portanto, a evidência para a relação causal entre o tratamento com abacavir e o risco de infarto do miocárdio não é conclusivo.

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

### Idosos, crianças e outros grupos de risco

#### Crianças

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

#### Idosos

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

#### Gravidez

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

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

A lamivudina e o abacavir foram associados a achados de estudos de reprodução em animais (ver abaixo, nesta seção).

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

**Lactação**

Os especialistas em saúde recomendam que, sempre que possível, as mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos, evitando dessa forma a transmissão do vírus. Em situações onde o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento.

Em um estudo, após a administração oral repetida de lamivudina 150 mg duas vezes ao dia (administrada em combinação com zidovudina 300 mg duas vezes ao dia) ou 300 mg duas vezes ao dia, esta foi excretada no leite materno em concentrações semelhantes às encontradas no soro (0.5 a 8.2 microgramas/mL). Em outros estudos, após a administração de lamivudina 150 mg duas vezes ao dia (administrada em combinação com zidovudina 300 mg duas vezes ao dia), a proporção soro: leite materno variou entre 0.6 e 3.3. Em um estudo realizado após a administração oral repetida de abacavir 300 mg duas vezes ao dia, a proporção soro: leite materno foi de 0,9. Não foram realizados estudos de farmacocinética do abacavir administrado uma vez ao dia. A concentração de lamivudina no soro infantil variou entre 18 e 28 ng/mL, não sendo detectada em um dos estudos (sensibilidade do ensaio de 7 ng/mL). Não foram detectados níveis de abacavir (sensibilidade do ensaio de 16 ng/mL) na maioria das crianças (8 de 9). Não foram mensurados os níveis intracelulares de carbovir e trifosfato de lamivudina (metabólitos ativos de abacavir e lamivudina) em crianças pós-amamentação, portanto, a relevância clínica das concentrações séricas dos compostos maternos é desconhecida.

**Carcinogênese/mutagênese**

O abacavir e lamivudina não foram mutagênicos nos testes bacterianos, mas mostraram atividade *in vitro* no teste de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, no teste de linfoma em camundongos. Isso é compatível com a atividade conhecida de outros análogos de nucleosídeos. Os resultados *in vivo* do teste de micronúcleo em ratos com a combinação de abacavir e lamivudina foram negativos.

Os estudos sobre carcinogenicidade com abacavir em administração oral a camundongos e ratos mostraram aumento da incidência de tumores malignos e não-malignos. Os tumores malignos ocorreram na glândula prepucial dos machos e na glândula clitoridiana das fêmeas das duas espécies e no fígado, na bexiga, nos gânglios linfáticos e na hipoderme das fêmeas de ratos.

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

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

**Toxicologia de dose repetida**

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

**Toxicidade Reprodutiva**

Estudos para avaliar a toxicidade reprodutiva em animais mostraram que abacavir e lamivudina ultrapassam a placenta. O abacavir demonstrou toxicidade ao desenvolvimento do embrião e do feto somente em ratos com doses maternas de 500 mg/kg/dia e acima. Esta dose é equivalente a 33 vezes a exposição terapêutica humana com base na AUC. Os achados incluem edema fetal, variações e má-formações, reabsorções, diminuição do peso corporal fetal e um aumento no óbito fetal. A dose em que não houve efeitos no desenvolvimento pré ou pós-natal foi 160 mg/kg/dia. Esta dose é equivalente a uma exposição de aproximadamente 10 vezes aquela em humanos. Achados semelhantes não foram observados em coelhos.

A lamivudina não foi teratogênica em estudos animais, mas há indicações de aumento na morte prematura do embrião em coelhos, quando em níveis de exposição comparados aos alcançados em humanos. No entanto, não há evidência de perda embrionária em ratos quando em níveis de exposição de aproximadamente 33 vezes a exposição clínica (com base na  $C_{máx}$ ).

Estudos de fertilidade em ratos mostraram que abacavir e lamivudina não tiveram efeitos na fertilidade masculina ou feminina.

Categoria C de risco na gravidez.

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

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

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

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

**Efeito de abacavir na farmacocinética de outros agentes**

*In vitro*, abacavir demonstra fraca ou não inibição de fármacos transportadores de ânion orgânico 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistência do câncer de mama (BCRP) ou glicoproteína-P (Pgp) e inibição mínima de transportador de cátion orgânico 1 (OCT1), OCT2 e proteína de extrusão multidroga e de toxina 2-K (MATE2-K). Portanto, não é esperado que abacavir afete concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos desses transportadores de fármacos.

O abacavir é um inibidor de MATE1 *in vitro*, no entanto, abacavir tem baixo potencial de afetar as concentrações plasmáticas de substratos de MATE1 nas dosagens terapêuticas do fármaco (até 600 mg).

**Efeitos de outros agentes na farmacocinética de abacavir**

*In vitro*, abacavir não é um substrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, proteína associada a resistência multidroga 2 (MRP2) ou MRP4, no entanto, não são esperados que fármacos que modulam esses transportadores afetem as concentrações plasmáticas de abacavir.

Embora abacavir seja um substrato de BCRP e Pgp *in vitro*, estudos clínicos demonstram mudanças não clinicamente significativas na farmacocinética de abacavir quando coadministrado com lopinavir/ritonavir (inibidores de BCRP e Pgp).

**Interações relevantes com abacavir**

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

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

**Efeito da lamivudina na farmacocinética de outros agentes**

*In vitro*, a lamivudina demonstra fraca ou não inibição dos transportadores de fármaco OATP1B1, OATP1B3, BCRP ou Pgp, MATE1, MATE2-K ou OCT3. No entanto, não é esperado que lamivudina afete as concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos desses transportadores de fármacos.

A lamivudina é um inibidor de OCT1 e OCT2 *in vitro* com valores de IC50 de 17 e 33  $\mu$ M, respectivamente, embora a lamivudina tenha baixo potencial de afetar as concentrações plasmáticas dos substratos de OCT1 e OCT2 nas exposições terapêuticas do fármaco (até 300 mg).

**Efeito de outros agentes na farmacocinética de lamivudina**

A lamivudina é substrato de MATE1, MATE2-K e OCT2. A trimetoprima (um inibidor desses transportadores de fármacos) tem mostrado aumentar as concentrações plasmáticas de lamivudina, embora essa interação não seja considerada clinicamente significativa já que o ajuste de dose de lamivudina não é necessário.

A lamivudina é um substrato do transportador de recaptção hepática OCT1. Como a eliminação hepática desempenha um papel menor no *clearance* de lamivudina, interações medicamentosas devido à inibição de OCT1 não são prováveis de serem de significância clínica.

A lamivudina é um substrato de Pgp e BCRP, no entanto, devido à sua alta biodisponibilidade, não é provável que esses transportadores desempenhem um papel significativo na absorção de lamivudina. Portanto, não é provável que a coadministração de fármacos que são inibidores desses transportadores de efluxo afetem a distribuição e eliminação da lamivudina.

**Interações relevantes com lamivudina**

sorbitol: coadministração de solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) com uma dose única de 300 mg de lamivudina em solução oral resultou em diminuições dose-dependentes de 14%, 32% e 36% na exposição de lamivudina ( $AUC_{\infty}$ ) e de 28%, 52% e 55% no  $C_{máx}$  da lamivudina em adultos. Quando possível, evite a coadministração crônica de lamivudina com medicamentos contendo sorbitol. Considere monitoração mais frequente da carga viral HIV-1 quando a coadministração crônica não puder ser evitada.

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

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

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO****Cuidados de armazenamento**

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

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

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

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



**Kivexa®**

**Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde**

**Aspectos físicos/características organolépticas**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Modo de uso**

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

Não existem requisitos especiais para instruções de uso e manipulação.

**Kivexa®** pode ser administrado com ou sem alimentos.

**Posologia**

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

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

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

**Populações**

**Adultos e crianças**

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

**Crianças**

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

**Idosos**

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

**Insuficiência renal**

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

**Insuficiência hepática**

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

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

No caso da maioria dos eventos adversos listados, não ficou claro se estão relacionados com o princípio ativo, com a ampla gama de outros medicamentos usados no tratamento da infecção por HIV ou se são resultado do processo patológico subjacente.

Muitos dos eventos adversos listados são comuns (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, exantema) em pacientes com hipersensibilidade ao abacavir. Portanto, aqueles que apresentam qualquer desses sintomas devem ser avaliados meticulosamente quanto à presença de reação de hipersensibilidade. Se o uso de **Kivexa®** for suspenso devido ao fato de o paciente apresentar um desses sintomas e depois se tomar a decisão de reiniciar o tratamento com abacavir, isso só deverá ser feito sob supervisão médica direta (ver considerações especiais depois da interrupção da terapia com **Kivexa®**, em Advertências e Precauções).

**Dados de estudos clínicos**

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

### Dados pós-comercialização

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

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

<sup>1</sup>Acidose láctica, ver Advertências e Precauções.

### Descrição de Reações Adversas selecionadas

#### Hipersensibilidade (ver também Advertências e Precauções)

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

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

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

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

\*ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes

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

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

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

**Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [portal.anvisa.gov.br/notivisa](http://portal.anvisa.gov.br/notivisa), ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e sintomas

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

### Tratamento

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

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

## III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0261

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira



**Kivexa®**

**Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde**

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited.  
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Inglaterra

Embalado por:  
Glaxo Operations UK Limited  
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra  
ou  
Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. de Extremadura, 3. 09400 - Aranda de Duero (Burgos) – Espanha

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

**MINISTÉRIO DA SAÚDE.  
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.  
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.  
ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.**

Kivexa\_com\_rev\_GDS20\_IPI17\_L1013

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/07/2017.**



 **SAC**  
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK  
0800 701 22 33

**LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.**

## **D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Kivexa®**

sulfato de abacavir + lamivudina

### **APRESENTAÇÕES**

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

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de **Kivexa®** contém:

abacavir .....	600 mg (equivalentes a 702 mg de sulfato de abacavir)
lamivudina .....	300 mg
excipientes* .....	q.s.p. .... 1 comprimido

\*celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, Opadry® laranja YS-1-13065-A (hipromelose, dióxido de titânio, polietilenoglicol, polissorbato 80, amarelo crepúsculo), água purificada.

## **II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

**Kivexa®** contém abacavir e lamivudina, substâncias que também existem em separado. Pertencem a um grupo de medicamentos que atuam contra o retrovírus, ou seja, são antirretrovirais. Esses medicamentos, denominados inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), são usados em combinação com outros agentes antirretrovirais para tratar a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

**Kivexa®** não cura a infecção pelo HIV. Este medicamento reduz a carga viral do HIV e a mantém em baixas concentrações. Também aumenta as contagens de células CD4. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco que tem função importante na manutenção da saúde do sistema de defesa do organismo, o chamado sistema imunológico, ajudando assim a combater a infecção. A resposta ao tratamento com **Kivexa®** varia entre os pacientes. Seu médico deve monitorar a eficácia de seu tratamento.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Não tome Kivexa®:**

- se você for alérgico (hipersensível) ao princípio ativo abacavir;
- se você for alérgico ao princípio ativo lamivudina ou a qualquer outro ingrediente de **Kivexa®**.

Se você não tiver certeza se deve tomar **Kivexa®**, converse com seu médico antes de usar este medicamento.

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Reações de hipersensibilidade (reação alérgica grave)**

**Kivexa®** contém abacavir, que pode causar uma reação alérgica conhecida como reação de hipersensibilidade, ou seja, uma manifestação alérgica grave **que representa risco à vida** caso não se interrompa o tratamento. Qualquer pessoa fazendo uso de medicamentos que contenham abacavir podem desenvolver reação de hipersensibilidade que podem ser de ameaça à vida se o tratamento não for interrompido. Em pesquisas, descobriu-se que as pessoas com um gene chamado HLA-B (tipo 5701) têm maior propensão a essa reação ao abacavir. Se possível, seu médico irá recomendar o teste deste gene antes do início do tratamento. Se você tem esse gene, não deixe de informar seu médico antes de tomar **Kivexa®**.

Os sintomas mais comuns dessa reação são temperatura elevada febre e/ou erupções cutâneas. Outros sinais ou sintomas observados com frequência são: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cansaço intenso, falta de ar, tosse, dor de cabeça, dor e desconforto muscular ou nas articulações. Outros sintomas menos comuns são dor nas articulações, inchaço do pescoço, problemas respiratórios graves, dor de garganta e, mais eventualmente, inflamação dos olhos (conjuntivite), úlceras na boca, pressão baixa ou formigamento das mãos e pés.

Os sintomas dessa reação alérgica podem surgir em qualquer momento do tratamento com **Kivexa®**. No entanto, em geral eles aparecem nas primeiras seis semanas do tratamento.

**ENTRE EM CONTATO COM SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE se:**

- você tiver exantema (erupções na pele);
- você tiver um ou mais sintomas de pelo menos DOIS dos seguintes grupos: febre; dificuldade respiratória, dor de garganta ou tosse; náusea ou vômito, diarreia ou dor abdominal; cansaço intenso, incômodo forte ou mal-estar geral.

Seu médico irá recomendar a interrupção do tratamento com **Kivexa®**.

Existe um **Cartão de Alerta**, incluído na embalagem de **Kivexa®**, para ajudar a lembrar você e a equipe médica sobre a hipersensibilidade ao abacavir. Esse cartão deve ser removido da embalagem e mantido com você o tempo todo.

Se você parou de usar **Kivexa®** devido a uma reação de hipersensibilidade, **NUNCA MAIS DEVERÁ TOMAR** este medicamento nem nenhum outro que contenha abacavir porque, em algumas horas, poderá sofrer redução da pressão arterial, o que talvez ponha sua vida em risco ou até cause morte.

Se você parou de tomar **Kivexa®** por qualquer motivo, especialmente devido ao aparecimento de efeitos colaterais ou de outra doença, **é importante entrar em contato com seu médico antes de reiniciar o tratamento.**

Seu médico verificará se algum sintoma que você teve antes de suspender a medicação pode estar relacionado com essa reação de hipersensibilidade. Se considerar a possibilidade de ter havido essa relação, seu médico vai instruir você a **não tomar novamente Kivexa® nem nenhum outro medicamento que contenha abacavir**. É essencial que você siga essa instrução.

Ocasionalmente ocorreram reações de hipersensibilidade com risco de morte quando pacientes que haviam apresentado apenas um dos sintomas que constam no Cartão de Alerta antes de suspender a medicação reiniciaram o uso de abacavir. Em raras ocasiões, relatou-se hipersensibilidade quando pacientes que não tiveram sintomas de hipersensibilidade antes de suspender a medicação reiniciaram o tratamento com abacavir. Se a reação de hipersensibilidade for descartada e seu médico avalie que você possa tomar novamente **Kivexa®**, a primeira dose deve ser feita em um local onde haja fácil acesso à atendimento médico.

Se você tiver sensibilidade a **Kivexa®**, deverá devolver todos os comprimidos não utilizados para seu médico ou farmacêutico, para que sejam descartados.

### **Acidose láctica**

A classe de medicamentos denominada inibidores de transcriptase reversa análogos a nucleosídeos (ITRN), à qual **Kivexa®** pertence pode causar uma afecção chamada acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), assim como aumento do fígado. Esse efeito colateral raro, mas grave e pode ser fatal. A acidose láctica ocorre mais frequentemente em mulheres e em pacientes com doença de fígado prévia. Os sinais de acidose láctica incluem dificuldades para respirar, sonolência, dormência ou fraqueza nos membros, enjoo, vômito e dor de estômago. Seu médico vai monitorar regularmente seu tratamento com **Kivexa®**.

### **Lipídeos séricos e glicose sanguínea**

Os níveis de gorduras e açúcar no sangue podem aumentar durante a terapia antirretroviral. O controle da doença e alterações no estilo de vida são também fatores contribuintes. Seu médico irá solicitar exames de sangue para monitorar esses níveis. Caso alguma alteração seja observada, ele irá recomendar o tratamento adequado.

### **Síndrome de reconstituição imune**

Durante as primeiras semanas de tratamento com medicamentos anti-HIV, algumas pessoas, principalmente aquelas que são positivas há algum tempo para esse vírus, podem desenvolver reações inflamatórias (como dor, vermelhidão, inchaço e febre), que se assemelham a uma infecção e às vezes são graves. Acredita-se que essas reações sejam causadas pela recuperação da capacidade do corpo de combater infecções, antes suprimida pelo HIV. Se você ficar preocupado com qualquer sintoma novo ou alteração de sua saúde depois de iniciar o tratamento contra o HIV, converse com seu médico.

### **Infecções oportunistas**

Os pacientes em tratamento com **Ziagenavir®** ou qualquer outro antirretroviral ainda podem desenvolver infecções oportunistas (infecções que podem ocorrer quando o organismo está enfraquecido), devido a complicações da infecção pelo HIV. Portanto, o médico deverá acompanhar rigorosamente o seu tratamento.

### **Coinfecção com hepatite B**

Se tiver hepatite B crônica, não interrompa o tratamento com **Kivexa®** sem orientação do seu médico, pois pode haver recorrência (recaída) da hepatite. Isso ocorre devido à suspensão repentina da lamivudina. Essa recorrência poderá ser mais grave se você tiver uma doença séria no fígado.

### **Infarto do miocárdio (ataque cardíaco)**

Alguns medicamentos para o HIV, dentre eles o abacavir, podem aumentar o risco de ataque cardíaco. Se você tem problemas de coração, fuma ou sofre de alguma doença que aumenta o risco de ataque cardíaco (como pressão alta ou diabetes), avise seu médico.

### **Transmissão da infecção**

**Atenção:** o tratamento com **Kivexa®** não reduz o risco de transmissão do HIV para outras pessoas por contato sexual ou transfusão de sangue. Você deve, portanto, continuar a tomar as precauções apropriadas para evitar a transmissão, como utilizar preservativos e não compartilhar agulhas.

**Kivexa®** ajuda a controlar sua doença, mas não representa a cura da infecção por HIV. Você precisa tomá-lo todos os dias. Você pode desenvolver outras infecções e outras doenças associadas à infecção por HIV. Portanto, você deve manter contato regular com seu médico enquanto estiver em tratamento com **Kivexa®**. Não pare de tomar o medicamento, a menos que seu médico aconselhe você a fazer isso. Se, porém, você suspeitar de uma reação de hipersensibilidade (ver acima), entre em contato com seu médico imediatamente para receber instruções sobre a necessidade ou não de parar de tomar **Kivexa®**.

Durante o tratamento, seu médico irá recomendar a realização de exames de sangue, para avaliar seu tratamento e monitorar as possíveis reações adversas.

### **Gravidez**

Se você está grávida ou planeja engravidar, deve informar seu médico antes de tomar qualquer medicamento. A segurança do uso de **Kivexa®** na gravidez não foi estabelecida. Seu médico decidirá se você deve continuar o tratamento com **Kivexa®** caso esteja grávida.

Em bebês e crianças de mães que tomaram ITRNs durante a gravidez ou o parto, foram observados pequenos aumentos temporários das concentrações de uma substância chamada lactato, no sangue. Além disso, há relatos raros de efeitos sobre o sistema nervoso, como retardo de desenvolvimento e convulsões. Em geral, nas crianças cujas mães tomaram ITRNs durante a gravidez, o benefício da menor probabilidade de infecção por HIV possivelmente é maior que o risco de sofrer efeitos colaterais.

### **Amamentação**

Os especialistas em saúde recomendam que, sempre que possível, as mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos, de modo a evitar a transmissão desse vírus da mãe para a criança. Em situações onde o uso de fórmulas infantis não for viável e a amamentação durante o tratamento antirretroviral for considerada,

seu médico deve seguir os guias locais para amamentação e tratamento. O leite da mãe que toma **Kivexa®** pode conter abacavir, a substância ativa deste medicamento.

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

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram realizados estudos para investigar os efeitos de **Kivexa®** sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Contudo, você deve considerar seu estado de saúde e os possíveis efeitos colaterais de **Kivexa®** antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

**Interações Medicamentosas**

É importante informar seu médico ou farmacêutico sobre todos os medicamentos que você está tomando ou tomou recentemente, inclusive os que comprou sem receita médica. O abacavir e a lamivudina contidos em **Kivexa®** podem interagir com outros medicamentos. **Kivexa®** não deve ser administrado junto com entricitabina, utilizado para o tratamento da infecção pelo HIV.

Alguns medicamentos podem afetar a ação de **Kivexa®** ou tornar mais provável a ocorrência de efeitos secundários, como:

- medicamentos que contenham sorbitol (normalmente líquidos), quando usados regularmente;
- sulfametoxazol-trimetoprima [também conhecido como cotrimoxazol, um antibiótico utilizado no tratamento de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (frequentemente referida como PCP) ou toxoplasmose].

Se você está em tratamento com metadona, seu médico talvez precise ajustar a dose desse medicamento porque o abacavir aumenta a velocidade com que a metadona sai de seu corpo. Não é provável, porém, que isso afete a maioria dos usuários de metadona.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?****Cuidados de armazenamento**

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

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

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

**Aspectos físicos/características organolépticas**

Comprimido revestido de cor laranja, em forma de cápsula modificada, que pode estar gravado em uma das faces, enquanto a outra se apresenta lisa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?****Modo de uso**

Tome **Kivexa®** exatamente como seu médico instruiu e tente não pular nenhuma dose. Tome o comprimido inteiro com água. **Kivexa®** pode ser ingerido com ou sem alimentos.

**Posologia**

O tratamento deve ser iniciado por um médico experiente no manejo da infecção por HIV.

A dose usual para adultos e crianças a partir dos 12 anos de idade é de um comprimido uma vez por dia.

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

**Kivexa®** é um comprimido de dose fixa e não deve ser prescrito para pacientes que precisam de ajustes de dosagem, como os que apresentam problemas de rins ou fígado.

As preparações separadas de abacavir ou lamivudina devem ser administradas nos casos em que se indicar a suspensão ou o ajuste de dose, e o médico deve consultar as informações específicas de cada um desses produtos medicamentosos.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

É importante tomar este medicamento de acordo com a prescrição para garantir o máximo benefício. Se você se esquecer de uma dose, tome-a assim que se lembrar e, a seguir, continue como antes. Não tome mais de um comprimido para compensar as doses esquecidas.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Como todos os medicamentos, **Kivexa®** pode ter efeitos colaterais. No tratamento da infecção por HIV, nem sempre é possível dizer se alguns dos efeitos indesejáveis são causados por **Kivexa®**, por outros medicamentos que você tome ao mesmo tempo ou pela própria infecção por HIV. Por esse motivo, é muito importante informar seu médico sobre qualquer alteração ocorrida em sua saúde.

Houve um relato de reação de hipersensibilidade (manifestação alérgica grave) em cerca de 5 em cada 100 pacientes tratados com abacavir. Isso está descrito nesta bula, no item O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?. É importante que você leia e compreenda as informações sobre essa reação grave.

Como **Kivexa®** contém abacavir e lamivudina, os relatos de efeitos colaterais de cada um deles foram combinados.

**Reações comuns (ocorrem entre 10% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** náusea, vômitos, diarreia, dor na parte superior do abdome, dor de cabeça, febre, letargia (sonolência), cansaço, perda de apetite, perda de cabelo, dor articular e muscular e hipersensibilidade a abacavir, erupções cutâneas (sem nenhuma outra doença) e hiperlactatemia (aumento nos níveis de ácido lático no sangue, que pode levar à acidose láctica).

**Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** aumento das enzimas produzidas pelo fígado, anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos), neutropenia (baixa contagem de glóbulos brancos) e redução do número de plaquetas (células sanguíneas importantes para a coagulação do sangue). Se a produção de glóbulos vermelhos se reduzir, você poderá ter sintomas de cansaço ou dificuldade respiratória. A redução de glóbulos brancos pode aumentar a propensão a infecções. Se houver contagem baixa de plaquetas, você vai apresentar hematomas com maior frequência.

**Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** acidose láctica[acúmulo de ácido lático no sangue (ver O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?)], ruptura de fibras musculares, aumento de uma enzima chamada amilase e inflamação do pâncreas (pancreatite).

**Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):** parestesia (formigamento ou entorpecimento da pele, braços ou pernas), eritema multiforme [erupção cutânea, que pode formar bolhas e parece com pequenos alvos (manchas escuras centrais cercadas por uma área mais clara, com uma circunferência escura ao redor da borda)], síndrome de Stevens–Johnson (uma erupção generalizada com bolhas e descamação da pele, particularmente em torno da boca, nariz, olhos e órgãos genitais), necrólise epidérmica tóxica (uma forma mais grave de erupção, que causa descamação em mais de 30% da superfície corporal e aplasia pura da série vermelha (uma falência da medula óssea em produzir novas células vermelhas).

Houve também relatos de aumento dos níveis de substâncias gordurosas (triglicerídeos e colesterol) e de glicose no sangue.

Informe sempre seu médico ou farmacêutico sobre qualquer novo sintoma, mesmo que não seja mencionado nesta bula.

**Hipersensibilidade** (ver também O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?)

A reação de hipersensibilidade ao abacavir foi identificada como uma reação adversa comum do tratamento. Os sinais e sintomas das reações de hipersensibilidade estão descritos abaixo.

Quase todos os pacientes que desenvolvem reações de hipersensibilidade têm febre e/ou erupções na pele.

Outros sintomas principais incluem sintomas gastrointestinais, respiratórios ou mal-estar.

Pele:	Erupções na pele
Trato gastrointestinal:	Enjoo, vômitos, diarreia, dor abdominal, feridas na boca
Trato respiratório:	Falta de ar, tosse, dor de garganta, síndrome da angústia respiratória do adulto, insuficiência respiratória
Diversos:	Febre, cansaço, mal-estar, inchaço, linfadenopatia (dilatação dos linfonodos), pressão baixa, conjuntivite, anafilaxia (reação alérgica rápida e severa)
Psiquiatria/neurologia:	Dor de cabeça, parestesia (sensações cutâneas como formigamento, pressão, frio ou queimação nas mãos, braços ou pés)
Hematologia:	Linfopenia (diminuição do número de linfócitos)
Fígado/pâncreas:	Testes de elevação de função hepática, insuficiência hepática
Musculoesqueléticos:	Dores musculares, raramente lesões musculares, dores nas articulações, elevação da creatina fosfocinase
Urologia:	Elevação da creatinina, insuficiência renal

A reintrodução do **Kivexa®** depois de uma reação de hipersensibilidade leva ao retorno dos sintomas em questão de horas, podendo ser mais grave que reação inicial, envolvendo queda de pressão e risco à vida.

**Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico sobre o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através de seu serviço de atendimento.**

**9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA VEZ SÓ?**

Se você acidentalmente tomou medicamento demais, deve informar seu médico ou farmacêutico ou entrar em contato com o setor de emergência do hospital mais próximo para obter instruções.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001 se precisar de mais orientações.**

**III) DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107.0261

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited.

Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Inglaterra

Embalado por:

Glaxo Operations UK Limited

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

ou

Glaxo Wellcome, S.A.

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



**Kivexa®**

**Modelo de texto de bula – Pacientes**

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

**MINISTÉRIO DA SAÚDE.**  
**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**  
**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.**  
**ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.**

Kivexa\_com\_rev\_GDS20\_IPI17\_L1013

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/07/2017.**



 **SAC**  
Serviço de Atendimento ao Consumidor **GSK**  
0800 701 22 33