



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ziagenavir®

sulfato de abacavir

APRESENTAÇÃO

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

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 MESES COM PESO MÍNIMO DE 14 KG)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

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

excipientes* q.s.p. 1 comprimido

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

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico análogo de nucleosídeo.

Mecanismo de ação

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

Estudos *in vitro* demonstraram que o mecanismo de ação consiste na inibição da enzima transcriptase reversa do HIV, o que resulta na finalização da cadeia de ácido nucléico e na interrupção do ciclo de replicação viral. Em cultura de células, a atividade antiviral do abacavir não foi antagonizada quando em combinação com os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNs), didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina ou zidovudina; nem com o inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (ITRNN), nevirapina, ou com o inibidor de protease (IP), amprenavir.

Efeitos Farmacodinâmicos

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

Isolados de HIV-1 resistentes ao abacavir foram selecionados *in vitro* e estão associados a alterações genotípicas específicas dos códons (M184V, K65R, L74V e Y115F) da transcriptase reversa (TR). A resistência ao abacavir desenvolve-se de modo relativamente lento, *in vitro* e *in vivo*, exigindo mutações múltiplas para atingir aumento de oito vezes da CI₅₀ sobre o vírus selvagem, o que pode ser um nível clinicamente relevante. Isolados virais resistentes ao abacavir também podem demonstrar sensibilidade reduzida a lamivudina, zalcitabina e/ou didanosina, mas permanecem sensíveis à zidovudina e à estavudina. A ocorrência de resistência cruzada entre o abacavir e os inibidores da protease ou os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos não é provável. O fracasso do tratamento após terapia inicial com abacavir, lamivudina e zidovudina está principalmente associado ao M184V isolado, mantendo-se, portanto, muitas outras opções para um esquema terapêutico de segunda linha.

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



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

Experiência clínica

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

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

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

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

O grupo com abacavir uma vez ao dia demonstrou ser não-inferior quando comparado ao grupo de administração duas vezes ao dia nos subgrupos de carga viral global e linha de base. A incidência de eventos adversos relatados foi similar nos dois grupos de tratamento. A análise genotípica foi testada para todos os indivíduos com falência virológica (confirmado com RNA do HIV maior de 50 cópias/mL). Houve uma incidência global baixa de falência virológica em ambos os grupos de tratamento (10% para o grupo com administração uma vez ao dia e 8% para o grupo com administração duas vezes ao dia).

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

Uma comparação randomizada de um regime incluindo doses de abacavir e lamivudina administradas uma vez *versus* duas vezes ao dia foi realizada dentro de um estudo multicêntrico, randomizado, controlado de pacientes pediátricos vivendo com HIV. Mil duzentos e seis pacientes pediátricos com idades entre 3 meses a 17 anos foram inscritos no estudo ARROW (COL105677) e a dose foi administrada de acordo com o peso - recomendações de faixa de dosagem nas diretrizes de tratamento da Organização Mundial da Saúde (Terapia antirretroviral da infecção por HIV em bebês e crianças, 2006). Após 36 semanas de um regime incluindo abacavir e lamivudina duas vezes por dia, 669 pacientes elegíveis foram randomizados para continuar com a administração de duas vezes ao dia ou para alternar com abacavir e lamivudina uma vez ao dia, durante pelo menos 96 semanas. Os resultados estão resumidos na tabela abaixo:

Resposta Viroológica baseada no RNA do HIV-1 com menos de 80 cópias/mL nas Semana 48 e Semana 96 da randomização de ARROW com administração de uma vez ao dia ou duas vezes ao dia de abacavir + lamivudina (Estudo Observacional).

	Dois vezes ao dia N (%)	Uma vez ao dia N (%)
Semana 0 (após ≥ 36 Semanas em tratamento)		
RNA do HIV-1 < 80 cópias/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferença do risco (uma vez ao dia - duas vezes ao dia)	-4,8% (95% IC -11,5% a +1,9%), p=0,16	
Semana 48		
RNA do HIV-1 < 80 cópias/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferença do risco (uma vez ao dia - duas vezes ao dia)	-1,6% (95% IC -8,4% a +5,2%), p=0,65	
Semana 96		
RNA do HIV-1 < 80 cópias/mL	234/326 (72)	230/331 (69)



Diferença do risco (uma vez ao dia - duas vezes ao dia)	-2,3% (95% IC -9,3% a +4,7%), p=0,52
---	--------------------------------------

O grupo com administração de abacavir/lamivudina uma vez ao dia demonstrou ser não-inferior ao grupo de duas vezes ao dia, de acordo com a margem de não-inferioridade pré-especificada de -12%, para o objetivo primário de <80 cópias/mL na semana 48, bem como na semana 96 (objetivo secundário) e todos os outros limites testados (<200 cópias/mL, <400 cópias/mL, <1000 cópias/mL), os quais todos ficaram dentro dessa margem de não-inferioridade. As análises de subgrupos de testes para heterogeneidade da administração uma vez ao dia *versus* duas vezes ao dia não demonstraram efeito significativo do sexo, idade, ou carga viral na randomização. Conclusões suportaram a não-inferioridade, independentemente do método de análise.

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

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

The Antiretroviral Pregnancy Registry

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

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

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

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

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

Populações Especiais



Crianças

Esses pacientes absorvem o abacavir satisfatória e rapidamente após a administração da solução oral e de comprimidos. Tem sido demonstrado que a exposição sistêmica ao **Ziagenavir®** é a mesma para ambas as formulações, quando administrada na mesma dose. As crianças que recebem **Ziagenavir®** solução oral, de acordo com a posologia recomendada, alcançam a exposição sistêmica ao **Ziagenavir®** de forma semelhante a dos adultos. As crianças que receberam **Ziagenavir®** comprimidos, de acordo com a posologia recomendada, alcançam uma exposição sistêmica maior do que as crianças que receberam **Ziagenavir®** solução oral. Isso porque são administradas doses maiores por mg/kg com **Ziagenavir®** comprimidos (ver Posologia e Modo de Usar). Estudos farmacocinéticos em pacientes pediátricos demonstraram que o esquema de dose única diária fornece AUC₀₋₂₄ equivalente ao esquema de dose em duas vezes ao dia, da mesma dose diária total, tanto para a formulação comprimidos quanto para solução oral.

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

Idosos

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

Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade (ver Reações Adversas)

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

O seguinte deve ser respeitado:

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



• Independentemente do status relativo ao HLA-B*5701 do paciente, se a terapia com qualquer produto contendo abacavir foi interrompida e o reinício da terapia com **Ziagenavir®** estiver sob consideração, deve-se estabelecer o motivo da interrupção. **Se não for possível excluir a reação de hipersensibilidade, o uso de Ziagenavir®, assim como de qualquer outro produto medicamentoso que contenha abacavir, não deve ser reiniciado.**

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

Descrição clínica da reação de hipersensibilidade ao abacavir

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

Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir incluem febre ou erupção cutânea como parte do síndrome.

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

Acidose láctica / hepatomegalia grave com esteatose

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

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

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

Lípídeos séricos e glicose sanguínea

Os níveis de lípídeos séricos e glicose sanguínea podem aumentar durante a terapia antirretroviral. O controle da doença e alterações no estado de vida são também fatores contribuintes. Deve-se considerar a medição dos níveis de lípídeos séricos e glicose sanguínea. Desordens lipídicas devem ser tratadas conforme clinicamente apropriado.

Síndrome da reconstituição imune

Podem surgir, nos pacientes vivendo com HIV com deficiência imune grave no início do tratamento antirretroviral (TARV), reações inflamatórias a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais causadoras de sérios problemas clínicos ou do agravamento dos sintomas. Essas reações foram tipicamente observadas nas primeiras semanas (ou meses) após o início do TARV. Exemplos relevantes disso são retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (frequentemente referida como PCP). Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados sem demora, dando-se início ao tratamento quando necessário. Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Infecções oportunistas

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

Transmissão da infecção

É preciso comunicar aos pacientes que, embora a efetiva supressão viral com a terapia antirretroviral tenha demonstrado reduzir substancialmente o risco de transmissão do vírus, o risco residual de transmissão não pode ser excluído. As precauções necessárias para prevenir a transmissão do vírus devem ser mantidas de acordo com as diretrizes nacionais.

Infarto do miocárdio

Diversos estudos epidemiológicos observacionais reportaram uma associação do uso de abacavir com o risco de infarto do miocárdio. Em metanálise de ensaios clínicos controlados e randomizados não foi observado aumento do risco de infarto do miocárdio com o uso do abacavir. Até o momento, não há nenhum mecanismo biológico estabelecido que explique o aumento potencial do risco de infarto do miocárdio. De modo geral, os dados disponíveis de estudos observacionais e de estudos clínicos controlados mostram inconsistência e, portanto, a evidência de uma relação causal entre o tratamento com abacavir e o risco de infarto do miocárdio é inconclusiva.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas



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

Carcinogênese/mutagênese

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

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

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

Toxicologia Reprodutiva

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

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

Toxicologia e/ou farmacologia animal

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

Gravidez

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

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

Lactação

Especialistas em saúde recomendam que a mulher possivelmente vivendo com HIV não amamente, para evitar a transmissão do vírus.

Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, os guias locais para amamentação e tratamento devem ser seguidos.

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

Categoria C de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O potencial de interações medicamentosas envolvendo abacavir é baixo. Estudos *in vitro* têm mostrado que o abacavir tem o potencial de inibir o citocromo P4501A1 (CYP1A1). Esse fármaco demonstra potencial limitado de inibir o metabolismo mediado pela enzima CYP3A4. Nos estudos *in vitro*, o abacavir não demonstrou interagir com as drogas metabolizadas pelas enzimas CYP2C9 ou CYP2D6. Não se observou indução do metabolismo hepático nos estudos clínicos. Portanto, é baixo o potencial de interações medicamentosas com antirretrovirais inibidores da protease e outras substâncias metabolizadas pelas principais enzimas CYP. Estudos clínicos demonstram que não há interações clinicamente significativas entre o abacavir, a zidovudina e a lamivudina.



Efeito do abacavir na farmacocinética de outros agentes

In vitro, o abacavir demonstra nenhuma ou fraca inibição de fármacos transportadores de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína resistente ao câncer de mama (BCRP) ou glicoproteína P (Pgp) e mínima inibição dos transportadores de cátions orgânicos 1 (OCT1), OCT2 e proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 2-K (MATE2-K). Portanto, não é esperado que o abacavir afete a concentração plasmática dos fármacos que são substratos desses transportadores.

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

Efeito de outros agentes na farmacocinética do abacavir

O abacavir não é um substrato *in vitro* de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, proteína de resistência a múltiplas drogas 2 (MRP2) ou MRP4. Portanto, fármacos que modulam esses transportadores não são esperados de afetar a concentração plasmática do abacavir.

Embora o abacavir seja um substrato da BCRP e Pgp *in vitro*, estudos clínicos não demonstram mudanças significantes na farmacocinética do abacavir quando este é coadministrado com lopinavir/ritonavir (inibidores de Pgp e BCRP).

Interações relevantes ao abacavir

etanol

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

metadona

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

retinóides

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

riociguat

In vitro, o abacavir inibe a CYP1A1. A administração concomitante de uma dose única de riociguat (0,5 mg) a pacientes com HIV recebendo a combinação de abacavir/dolutegravir/lamivudina (600mg/50mg/300 mg uma vez ao dia) levou a uma $AUC_{(0-\infty)}$ de riociguat aproximadamente 3 vezes maior quando comparado com valores históricos da $AUC_{(0-\infty)}$ em pacientes saudáveis.

Pode ser necessária uma redução na dose de riociguat. A bula deste produto deve ser consultada para uma recomendação das doses.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

O prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

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

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

Aspecto físico/características organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Ziagenavir® pode ser ingerido com ou sem alimentos.

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

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

Posologia

Adultos, adolescentes e crianças que pesam no mínimo 25 kg

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



Crianças a partir de 3 meses de idade que pesam menos de 25 kg

- Crianças que pesam entre 14 kg e menos de 20 kg: metade de um comprimido (150 mg) duas vezes ao dia ou um comprimido (300 mg) uma vez ao dia.
- Crianças que pesam entre 20 kg e menos de 25 kg: metade de um comprimido (150 mg) pela manhã e um comprimido inteiro (300 mg) à noite ou um comprimido (300 mg) e meio (150 mg) uma vez ao dia.
- Crianças que pesam pelo menos 25 kg: deve ser utilizada a posologia de 300 mg (um comprimido) duas vezes ao dia ou 600 mg (dois comprimidos) uma vez ao dia.
- Crianças com menos de 14 kg devem utilizar **Ziagenavir®** solução oral, e a dosagem recomendada é de 8 mg/kg duas vezes ao dia ou 16 mg/kg uma vez ao dia até a dose máxima de 300 mg (15 mL) duas vezes ao dia ou 600 mg (30 mL) uma vez ao dia.

Crianças com menos de 3 meses de idade

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

Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

Dados de estudos clínicos

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

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

População pediátrica

O banco de dados de segurança que suporta uma dose única diária de **Ziagenavir®** em crianças vem do estudo ARROW (COL105677), no qual 669 crianças vivendo com HIV-1 receberam abacavir e lamivudina uma ou duas vezes ao dia (ver Experiência Clínica, em Características Farmacológicas). Não foram identificados outros problemas de saúde em crianças que receberam uma ou duas vezes a dose diária comparados aos adultos.

Dados pós-comercialização

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

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

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

Descrição da Reação de Hipersensibilidade (ver também Advertências e Precauções)

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

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

Modelo de texto de bula – Profissionais da Saúde Ziagenavir® comprimidos



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 fosfoquinase
Urologia:	elevação da creatinina, insuficiência renal

*ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes

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

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

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

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – VigimEd, disponível em portal.anvisa.gov.br/notivisa, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

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

III – DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0234
Farm. Resp.: Lydia Christina Calcanho Leite
CRF-RJ N° 16435

Fabricado e Embalado por: Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra
Ou
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
189 Grunwaldzka Street, 60-322, Poznan, Polónia

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

**MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

L1507_ziagenavir_com_rev_GDS31_IPI13



Modelo de texto de bula – Paciente Ziagenavir® comprimidos



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ziagenavir®
sulfato de abacavir

APRESENTAÇÃO

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

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 MESES COM PESO MÍNIMO DE 14 KG)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

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

excipientes* q.s.p. 1 comprimido

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

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Ziagenavir® é indicado para uso em combinação com outros medicamentos de sua classe (denominada antirretrovirais) no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, o HIV, em adultos e crianças.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Ziagenavir® pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antirretrovirais, que combatem vírus do grupo dos retrovírus. **Ziagenavir®** é um inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos (ITRNs), usado para o tratamento de infecções causadas pelo HIV (que é um tipo de retrovírus).

É utilizado em combinação com outros antirretrovirais para o tratamento dessas infecções. Reduz a quantidade de HIV que circula no sangue, mantendo-a em níveis baixos. Também aumenta a contagem de células CD4, um tipo de célula sanguínea branca que tem importante papel na manutenção de um sistema imunológico saudável, capaz de combater a infecção.

A resposta ao tratamento com **Ziagenavir®** varia entre os pacientes. Seu médico irá monitorar a efetividade do seu tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Reações de hipersensibilidade (reação alérgica grave)

Os pacientes sob tratamento com **Ziagenavir®**, que contém abacavir, podem desenvolver reação de hipersensibilidade, ou seja, uma manifestação alérgica grave que pode levar à morte.

Em pesquisas descobriu-se que as pessoas com um gene chamado HLA-B (tipo 5701) têm maior propensão a essa reação ao abacavir. No entanto, mesmo que você não tenha esse tipo de gene, pode apresentar hipersensibilidade. Se você tem esse gene, não deixe de informar seu médico antes de tomar **Ziagenavir®**.

Os sintomas mais comuns dessa reação são temperatura elevada (febre) e erupção cutânea. Outros sinais ou sintomas observados com frequência são: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, falta de ar, tosse, dor de



cabeça e cansaço intenso. Também pode ocorrer dor muscular ou nas articulações, inchaço do pescoço e dor de garganta. E, mais eventualmente, inflamação dos olhos (conjuntivite), úlceras na boca ou pressão baixa. Os sintomas dessa reação alérgica podem surgir em qualquer momento do tratamento com **Ziagenavir®**. No entanto, em geral eles aparecem nas primeiras seis semanas e pioram com a continuação do tratamento. Se você cuida de uma criança que está sendo tratada com **Ziagenavir®**, é importante que você entenda as informações sobre a reação de hipersensibilidade ao abacavir. Se seu filho apresentar os sintomas descritos acima, é fundamental que você siga as instruções dadas (ver **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**).

A reação de hipersensibilidade pode ameaçar a vida ou ser fatal se o tratamento com Ziagenavir® for mantido. Portanto, entre imediatamente em contato com seu médico para receber orientação adequada quanto a parar ou não de tomar o medicamento se você apresentar algum dos sintomas acima.

Caso tenha interrompido o uso de **Ziagenavir®** devido a uma reação de hipersensibilidade, **NUNCA MAIS TOME Ziagenavir®** ou qualquer outro medicamento que contenha abacavir, pois **em algumas horas** você pode apresentar queda da pressão arterial, que pode resultar em risco à sua vida ou em morte.

Algumas reações de hipersensibilidade fatais ocorreram quando **Ziagenavir®** foi reiniciado em pacientes que haviam interrompido o tratamento após apresentar **apenas um** dos sintomas do Cartão de Alerta antes de interromper o tratamento.

Em raras ocasiões observou-se hipersensibilidade quando **Ziagenavir®** foi reiniciado em pacientes que **não tinham tido sintomas de hipersensibilidade antes de interromper o tratamento.**

Se você parou de tomar **Ziagenavir®** por qualquer razão, principalmente por achar que está com efeitos colaterais ou por ter outra doença, é importante que entre em contato com seu médico antes de reiniciar o uso deste medicamento. Seu médico irá verificar se algum dos sintomas que você teve antes de interromper o tratamento pode estar relacionado com reação de hipersensibilidade. Caso ele ache que existe uma possibilidade de esses sintomas estarem relacionados, pode orientar você a **nunca mais tomar Ziagenavir® ou qualquer outro medicamento que contém abacavir.** Se essa for a orientação dele, é importante que você a siga.

Se a reação de hipersensibilidade for descartada e seu médico avalie que você possa tomar novamente **Ziagenavir®**, a primeira dose deve ser feita em um local onde haja fácil acesso à atendimento médico.

Se apresentar hipersensibilidade a **Ziagenavir®**, devolva a seu médico ou farmacêutico, para adequado descarte, tudo o que você não utilizou deste medicamento.

Acidose láctica

A classe de medicamentos denominada inibidores de transcriptase reversa análogos a nucleosídeos (ITRN), à qual **Ziagenavir®** pertence, pode causar uma condição denominada acidose láctica, assim como aumento do fígado. Esse efeito colateral é raro, mas grave e pode ser fatal. A acidose láctica ocorre mais frequentemente em mulheres e nos pacientes que tinham doença hepática antes de iniciar o tratamento. Os sinais de acidose láctica incluem dificuldades para respirar, sonolência, dormência ou fraqueza nos membros, enjoo, vômito e dor de estômago. Seu médico irá monitorá-lo regularmente enquanto você estiver recebendo **Ziagenavir®**.

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

Dentro das primeiras semanas de uso de medicamentos anti-HIV, algumas pessoas, principalmente as que são positivas para esse vírus há algum tempo e com histórico de infecções oportunistas (infecções que podem ocorrer quando o sistema imunológico está enfraquecido), podem desenvolver reações inflamatórias (como dor, vermelhidão, inchaço e febre), que podem ser parecidas com uma infecção e ser graves. Acredita-se que essas reações sejam causadas por uma recuperação da capacidade do organismo de combater infecções, anteriormente suprimida pelo HIV. Se você ficar preocupado com quaisquer novos sintomas ou com qualquer alteração na

Modelo de texto de bula – Paciente Ziagenavir® comprimidos



sua saúde após o início do tratamento contra 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.

Infarto do miocárdio (ataque cardíaco)

Alguns medicamentos para o HIV, entre eles o abacavir, podem aumentar o risco de ataque cardíaco. Se você tem problemas de coração, fuma ou sofre de doenças que aumentam o risco de doenças cardíacas, como hipertensão e diabetes, avise seu médico.

Transmissão da infecção

A infecção causada pelo HIV pode ser transmitida pelo contato sexual com alguém que tenha o vírus ou por transferência de sangue infectado (por exemplo, pelo compartilhamento de agulhas). Embora o risco de transmissão seja reduzido pela terapia antirretroviral efetiva, você ainda pode transmitir o vírus durante o tratamento com **Ziagenavir®**. Discuta com o seu médico as precauções necessárias para evitar a infecção de outras pessoas.

Não pare de tomar a medicação, a não ser por orientação médica.

Ziagenavir® ajuda a controlar a infecção pelo HIV, mas não cura essa doença. Você deve tomá-lo diariamente. Não pare o tratamento sem antes consultar seu médico.

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 em breve, informe seu médico antes de tomar qualquer medicamento. Não foi estabelecido se o uso de **Ziagenavir®** é seguro na gravidez humana. Seu médico indicará se você deve continuar ou não a tomar **Ziagenavir®**.

Em bebês e crianças de mães que tomaram ITRNs durante a gravidez ou o parto, foram observados pequenos aumentos temporários nos níveis sanguíneos de uma substância chamada lactato. Além disso, há relatos, muito raros, de doenças que afetam o sistema nervoso, como retardo do desenvolvimento e convulsões.

Em geral, em crianças cujas mães tomaram ITRNs durante a gravidez o benefício da menor possibilidade de infecção pelo HIV provavelmente é maior que o risco de sofrer efeitos colaterais.

Amamentação

Os especialistas recomendam que, sempre que possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do HIV da mãe para a criança. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, seu médico deverá seguir os guias locais para amamentação e tratamento. O leite da mãe que toma **Ziagenavir®** pode conter abacavir, a substância ativa deste medicamento.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Atualmente não há dados disponíveis que indiquem que **Ziagenavir®** pode afetar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Interações medicamentosas

É pouco provável que **Ziagenavir®** interfira na ação de outros medicamentos que você usa ou que estes interfiram na ação de **Ziagenavir®**. Contudo, é importante que você informe seu médico ou farmacêutico de todos os medicamentos que você toma ou tomou recentemente, incluindo aqueles que usou sem receita médica.

Modelo de texto de bula – Paciente Ziagenavir® comprimidos



Se você usa metadona, um medicamento analgésico, seu médico pode ter de ajustar a dose de metadona, pois o abacavir aumenta a velocidade na qual a metadona é eliminada do organismo. Na maioria dos pacientes, essa mudança não traz problemas.

Caso você esteja fazendo uso de riociguat, um medicamento utilizado para o tratamento da pressão alta nos vasos que levam o sangue do coração para o pulmão (artérias do pulmão), seu médico poderá recomendar a redução na dose de riociguat, uma vez o abacavir (substância ativa de **Ziagenavir®**) pode aumentar os níveis de riociguat no sangue.

O álcool aumenta a quantidade de abacavir no sangue, embora isso não seja considerado como um risco à sua segurança.

Medicamentos retinóicos, como a isotretinoína, utilizado no tratamento da acne, podem interagir com o abacavir, porém a interação não foi estudada.

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 em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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

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

Aspecto físico/características organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou 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 usar

Ziagenavir® pode ser tomado com ou sem alimentos.

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

Os comprimidos de **Ziagenavir®** devem ser engolidos com um copo de água. Para garantir que seja tomada a dose correta, os comprimidos devem ser engolidos preferencialmente inteiros, sem quebrá-los.

Para os pacientes com dificuldade de engolir comprimidos, recomenda-se **Ziagenavir®** em solução oral. Como alternativa, os comprimidos podem ser amassados e misturados a líquidos ou a pequenas quantidades de comida semissólida, que devem ser consumidos imediatamente.

Posologia

Adultos, adolescentes e crianças que pesam no mínimo 25 kg: a dose recomendada de **Ziagenavir®** é de 300 mg (um comprimido) duas vezes ao dia ou 600 mg (dois comprimidos) uma vez ao dia.

Crianças a partir de 3 meses de idade e que pesam menos de 25 kg:

- Crianças que pesam entre 14 kg e menos de 20 kg: metade de um comprimido (150 mg) duas vezes ao dia ou um comprimido (300 mg) uma vez ao dia.
- Crianças que pesam entre 20 kg e menos de 25 kg: metade de um comprimido (150 mg) pela manhã e um comprimido inteiro (300 mg) à noite ou um comprimido (300 mg) e meio (150 mg) uma vez ao dia.
- Crianças que pesam pelo menos 25 kg: deve ser utilizada a posologia de 300 mg (um comprimido) duas vezes ao dia ou 600 mg (dois comprimidos) uma vez ao dia.

Modelo de texto de bula – Paciente Ziagenavir® comprimidos



- Crianças com menos de 14 kg devem utilizar **Ziagenavir®** em solução oral. A dose recomendada é de 8 mg/kg duas vezes ao dia ou 16 mg/kg uma vez ao dia, até a dose máxima de 300 mg (15 mL) duas vezes ao dia ou 600 mg (30 mL) uma vez ao dia.

Crianças com menos de 3 meses de idade: não existem dados disponíveis sobre o uso de **Ziagenavir®** em pacientes dessa faixa etária.

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

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

Se você se esquecer de tomar uma dose do seu medicamento, tome-a assim que se lembrar e continue o tratamento como antes. Não tome uma dose dupla para compensar doses individuais esquecidas.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

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

Os pacientes que tomam **Ziagenavir®** podem apresentar reação de hipersensibilidade (reação alérgica grave), que **pode ameaçar a vida** se o uso for continuado. **PROCURE SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE** (para que ele defina se é preciso interromper o tratamento com **Ziagenavir®**) caso:

- 1) apareça uma erupção cutânea (manchas na pele); OU
- 2) você apresente um ou mais sintomas de pelo menos DOIS dos seguintes grupos:

- febre;
- falta de ar, dor de garganta ou tosse;
- náusea, vômito, diarreia ou dor abdominal;
- cansaço, dor no corpo ou mal-estar geral intensos.

Se você tiver descontinuado **Ziagenavir®** por causa dessa reação, **NUNCA** tome novamente este ou outro medicamento que contenha abacavir, porque dentro de poucas horas você poderá apresentar uma queda de pressão sanguínea com risco de morte.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis. Como todo medicamento, **Ziagenavir®** pode provocar efeitos indesejáveis.

Dados de Estudos Clínicos

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- enjojo, vômito, diarreia
- dores de cabeça
- febre
- perda de apetite
- cansaço, letargia

População pediátrica

Nos estudos clínicos realizados com **Ziagenavir®**, não foram identificados outros problemas de saúde em crianças que receberam uma ou duas vezes a dose diária comparados aos adultos.

Dados pós-comercialização

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- erupções na pele (sem nenhuma outra doença que possa ter causado esse sintoma).
- hiperlactatemia (aumento na concentração de lactato no sangue)

Modelo de texto de bula – Paciente Ziagenavir® comprimidos



Reações raras (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- inflamação do pâncreas (pancreatite); esse sintoma pode ser causado por Ziagenavir®, por outro medicamento do tratamento combinado ou pela infecção por HIV;
- desenvolvimento de acidose láctica, provocada pelo acúmulo de ácido láctico no sangue.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- reações graves na pele como síndrome de *Stevens-Johnson*, eritema multiforme e necrólise epidérmica tóxica, um tipo de doença em que a camada superficial da pele se desprende em lâminas.

Foram observadas alterações nos níveis de lipídeos e de açúcar no sangue.

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

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

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 fosfoquinase
Urologia:	Elevação da creatinina, insuficiência renal

A reintrodução do Ziagenavir® 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.

Algumas reações também ocorreram com pouca frequência após reiniciar Ziagenavir® em pacientes que tiveram apenas um dos sintomas principais de hipersensibilidade (ver acima) antes de interromper Ziagenavir® 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).

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 701 22 33.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Nos estudos com abacavir, os pacientes receberam doses únicas de até 1.200 mg (quatro comprimidos) e doses diárias de até 1.800 mg (seis comprimidos) desse medicamento. Não houve relatos de reações adversas inesperadas. Os efeitos de doses maiores são desconhecidos.

Caso você ingira uma quantidade maior que a indicada deste medicamento, procure socorro médico.

Modelo de texto de bula – Paciente
Ziagenavir® comprimidos



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 você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0234

Farm. Resp.: Lydia Christina Calcanho Leite

CRF-RJ N° 16435

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

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

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

L1507_ziagenavir_com_rev_GDS31_IPI13

