

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abacavir Farmoz, 300 mg, comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de abacavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimidos).

Os comprimidos ranhurados são amarelos, com forma de cápsula, revestidos por película, biconvexos, com bordos biselados, com a gravação "H" num dos lados e "A" e "26" no outro lado, separados por uma ranhura.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Abacavir Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos.

Para assegurar a administração integral da dose, o(s) comprimido(s) deve(m) preferencialmente ser tomado(s) inteiro(s).

Alternativamente, para doentes que sejam incapazes de engolir comprimidos, o(s) comprimidos(s) podem ser esmagados e adicionados a uma pequena quantidade de alimentos semissólidos ou líquidos, devendo a totalidade dessa mistura ser consumida imediatamente (ver secção 5.2).

Adultos, adolescentes e crianças (com peso de pelo menos 25 kg):
A dose recomendada de Abacavir Farmoz é de 600 mg por dia. Esta pode ser administrada como 300 mg (um comprimido) duas vezes por dia ou 600 mg (dois comprimidos) uma vez por dia (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

Crianças (com peso inferior a 25 kg):
São recomendadas dosagens de acordo com intervalos de peso corporal para os comprimidos de Abacavir Farmoz.

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

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

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

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

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Idosos

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade (ver também secção 4.8):

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

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

Assim, deve manter-se o seguinte:

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

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

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

- Após interromper o tratamento com Abacavir Farmoz devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, Abacavir Farmoz ou qualquer outro medicamento contendo abacavir não pode nunca ser reiniciado.

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

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

Descrição clínica da reação de hipersensibilidade ao abacavir

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

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

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

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

Disfunção mitocondrial após exposição in utero

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

Peso e parâmetros metabólicos

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

Pancreatite

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

Terapêutica nucleósida tripla

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

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

Doença hepática

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

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

Doentes coinfectados com o vírus da hepatite B ou C crónica

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

Doença renal

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

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Osteonecrose

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

Infeções oportunistas

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

Transmissão

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretrovírica tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Enfarte do Miocárdio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Com base nos resultados de experimentação in vitro e nas principais vias metabólicas conhecidas para o abacavir, o potencial para interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450 envolvendo o abacavir é baixo. O citocromo P450 não tem um papel relevante no metabolismo do abacavir e o abacavir não inibe o metabolismo mediado pelo CYP 3A4. O abacavir, em concentrações clinicamente significativas, também mostrou não inibir as enzimas CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6, in vitro. Nos ensaios clínicos realizados não se observou indução do metabolismo hepático. Deste modo, o potencial para interações com antirretrovíricos IPs e outros medicamentos metabolizados pelas principais enzimas do citocromo P450 é baixo. Os ensaios clínicos mostraram que não há interações clinicamente significativas entre o abacavir, zidovudina e lamivudina.

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

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

Metadona: num ensaio clínico farmacocinético, a administração concomitante de 600 mg de abacavir, duas vezes por dia, e de metadona, causou uma diminuição de 35% na C_{max} do abacavir, e um atraso de uma hora no t_{max} mas a AUC não foi alterada.

As alterações na farmacocinética do abacavir não são consideradas clinicamente relevantes. Neste ensaio clínico, o abacavir aumentou a depuração sistémica média da metadona em cerca de 22%. A indução de enzimas metabolizantes de drogas não pode contudo ser excluída. Os doentes em tratamento com metadona e abacavir devem ser monitorizados para evidenciar o desaparecimento de sintomas indicadores de uso de doses subótimas e ocasionalmente, poderá ser necessária nova titulação da dose de metadona.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Disfunção mitocondrial

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

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

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: anorexia

Muito raros: Acidose láctica

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, vómitos, diarreia

Raros: pancreatite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: erupções cutâneas (sem sintomas sistémicos)

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: febre, letargia, fadiga

Descrição de Reações Adversas Seleccionadas

Hipersensibilidade a abacavir

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

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

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

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

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

Parâmetros metabólicos

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

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose

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

Alterações em análises laboratoriais

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

População pediátrica

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco o medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.1.3 Medicamentos anti-infecciosos. Antivíricos. Antirretrovirais. Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa), código ATC: J05AF06

Mecanismo de ação

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

Resistência

Resistência in vitro

Foram selecionados isolados de VIH-1 resistentes ao abacavir in vitro, associados com alterações genóticas específicas na região dos codões para a transcriptase reversa (TR) (codão M184V, K65R, L74V e Y115F). A resistência vírica ao abacavir desenvolve-se com relativa lentidão in vitro, sendo necessário múltiplas mutações para um aumento clinicamente relevante na CE50 para o vírus selvagem.

Resistência in vivo (doentes sem terapêutica prévia)

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

Terapêutica	Abacavir + Combivir1	Abacavir + lamivudina + NNRTI	Abacavir + lamivudina + IP (ou IP/ritonavir)	Total
Número de indivíduos	282	1094	909	2285
Número de Falências Virológicas	43	90	158	291
Número de Genótipos em Terapêutica	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

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

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

3. Número de indivíduos com Mutações dos Análogos da Timidina ≥ 1 (TAMs).

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

Resistência in vivo (doentes com terapêutica prévia)

Foi demonstrada uma redução clinicamente significativa na suscetibilidade ao abacavir, em isolados clínicos de doentes com replicação vírica não controlada, que foram tratados previamente e são resistentes a outros inibidores dos nucleósidos. Numa meta-análise de cinco ensaios clínicos, onde o abacavir foi adicionado para intensificar a terapêutica, de 166 indivíduos, 123 (74%) tiveram M184V/I, 50 (30%) tiveram T215Y/F, 45 (27%) tiveram M41L, 30 (18%) tiveram K70R e 25 (15%)

tiveram D67N. K65R esteve ausente e L74V e Y115F foram pouco frequentes (< 3%). Modelos de regressão logística do valor preditivo para o genótipo (ajustado para ARN VIH-1 plasmático [ARNv] no basal, contagem das células CD4+, número e duração de terapêuticas antirretrovíricas anteriores) demonstraram que a presença de 3 ou mais mutações associadas a resistência a NRTIs, estava associada a uma resposta reduzida à semana 4 ($p=0,015$) ou a 4 ou mais mutações na semana 24 ($p \leq 0,012$). Adicionalmente, o complexo de inserção 69 ou a mutação Q151M, normalmente encontrada em associação com A62V, V751, F77L e F116Y, causam um nível elevado de resistência ao abacavir.

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

Resistência fenotípica e resistência cruzada

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

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

Eficácia e segurança clínicas

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

Administração duas vezes por dia (300 mg):

- Adultos sem terapêutica prévia

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

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

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

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

primeira falência virológica ($p=0,73$; teste log-rank) entre os dois braços. Neste estudo, a adição de ABC a ZDV/3TC/EFV não melhorou significativamente a eficácia.

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

Adultos com terapêutica prévia

Em adultos moderadamente expostos a terapêutica antirretrovírica a adição de abacavir à terapêutica de associação antirretrovírica permitiu um benefício moderado na redução da carga vírica (alteração média de 0,44 log₁₀ cópias/ml às 16 semanas).

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

Administração uma vez por dia (600 mg):

• Adultos sem terapêutica prévia

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

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

• Adultos com terapêutica prévia

No estudo CAL30001, 182 doentes com falência virológica, sujeitos a tratamento prévio, foram randomizados e receberam tratamento com a associação de dose fixa (FDC) de abacavir/lamivudina uma vez por dia ou 300 mg de abacavir duas vezes por dia, mais 300 mg de lamivudina uma vez por dia, ambos em associação com tenofovir e um IP ou um NNRTI durante 48 semanas. Os resultados indicaram que o grupo FDC foi não-inferior ao grupo abacavir duas vezes por dia, com base em reduções semelhantes no ARN VIH-1, como avaliado pela média da área sob a curva menos valores iniciais (AAUCMB, -1,65 log₁₀ cópias/ml versus -1,83 log₁₀ cópias/ml respetivamente, IC 95% - 0,13, 0,38). As proporções com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (50% versus 47%) e < 400 cópias/ml (54% versus 57%) foram também semelhantes em cada grupo (população em intenção de tratar). Contudo, uma vez que no estudo só foram incluídos doentes com terapêutica antirretrovírica prévia moderada com um desequilíbrio nos valores iniciais da carga vírica entre os braços do estudo, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

No estudo ESS30008, 260 doentes com supressão virológica, num regime de terapêutica de primeira linha, contendo 300 mg de abacavir mais 150 mg de lamivudina, ambos administrados duas vezes por dia e um IP ou NNRTI, foram randomizados para continuar com este regime ou alterar para a FDC de abacavir/lamivudina mais um IP ou NNRTI durante 48 semanas. Os resultados indicaram que o grupo FDC estava associado com resultados virológicos semelhantes (não-inferior) comparativamente ao grupo abacavir mais lamivudina, com base na percentagem de indivíduos com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (90% e 85%, respetivamente, IC 95 % -2,7, 13,5).

Informação adicional:

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

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

População pediátrica:

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

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

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

Distribuição

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

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

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Farmacocinética intracelular

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

Populações especiais de doentes

Compromisso hepático

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

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

Compromisso renal

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

População pediátrica

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

receber comprimidos orais de abacavir de acordo com o regime posológico recomendado atingem exposição plasmática ao abacavir superior à das crianças a receber solução oral porque são administradas doses mg/kg superiores com a formulação em comprimido.

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

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

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

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

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

Idosos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O abacavir não foi mutagénico em testes bacterianos, porém, mostrou atividade in vitro no ensaio de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos, no ensaio do linfoma no ratinho e in vivo no teste de formação de micronúcleos, o que é consistente com a atividade já conhecida de outros análogos de nucleósido. Estes

resultados indicam que o abacavir, em concentrações elevadas, tem baixo potencial para induzir danos cromossômicos, in vitro e in vivo.

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Película de revestimento:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado Dióxido de titânio

Talco

Óxido de ferro amarelo

Macrogol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Após abertura os comprimidos deverão ser utilizados no prazo de 60 dias.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 10, 30, 60 ou 180 comprimidos em blisters de PVC/Alu.

Embalagens contendo 10, 30, 60 ou 180 comprimidos em blisters de Alu/Alu.

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de plástico, com forro interior de celulose, resistente à abertura por crianças, contendo 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira

2710-089 Sintra

Portugal

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

N.º de registo: 5724968 – 60 comprimidos revestidos por película, frasco

N.º de registo: xxxxx – 10 comprimidos revestidos por película, blister PVC/Alu

N.º de registo: xxxxx – 30 comprimidos revestidos por película, blister PVC/Alu

N.º de registo: 5724943 – 60 comprimidos revestidos por película, blister PVC/Alu

N.º de registo: xxxxx – 180 comprimidos revestidos por película, blister PVC/Alu

N.º de registo: xxxxx – 10 comprimidos revestidos por película, blister Alu /Alu

APROVADO EM 18-06-2021 INFARMED

N.º de registo: xxxxx – 30 comprimidos revestidos por película, blister Alu /Alu
N.º de registo: 5724950 – 60 comprimidos revestidos por película, blister Alu /Al
N.º de registo: xxxxx – 180 comprimidos revestidos por película, blister Alu /Alu

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

Data da primeira autorização: 22 agosto 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO