

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abacavir + Lamivudina Farmoz 600 mg + 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: laca de alumínio amarelo sunset FCF (E110) 1,457 mg por comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos oblongos, biconvexos, cor laranja, revestidos por película, com gravação “H” numa das faces e com “A1” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Abacavir + Lamivudina Farmoz está indicado na terapêutica antirretrovírica de associação para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos, adolescentes e crianças com peso de pelo menos 25 kg (ver secções 4.4 e 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

A terapêutica deve ser prescrita por um médico experiente no controlo da infeção pelo VIH.

Posologia

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

A dose recomendada de Abacavir + Lamivudina Farmoz é um comprimido, uma vez por dia.

Crianças com peso inferior a 25 kg:

Abacavir + Lamivudina Farmoz não deve ser administrado a crianças com peso inferior a 25 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida.

Abacavir + Lamivudina Farmoz é um comprimido de dose fixa e não deve ser prescrito a doentes que necessitem de ajuste da dose. Estão disponíveis formulações separadas de abacavir ou lamivudina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas. Nestes casos, o médico deverá consultar os respetivos Resumos das Características do Medicamento.

Populações especiais

Idosos:

Não estão disponíveis, à data, dados farmacocinéticos em doentes de idade superior a 65 anos. Recomenda-se precaução especial neste grupo etário devido a alterações associadas à idade, tais como diminuição da função renal e alterações dos parâmetros hematológicos.

Compromisso renal:

Não se recomenda a utilização de Abacavir + Lamivudina Farmoz em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min uma vez que não é possível fazer o ajuste de dose necessário (ver secção 5.2).

Compromisso hepático:

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de Abacavir + Lamivudina Farmoz, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6), incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica:

A segurança e eficácia de Abacavir + Lamivudina Farmoz em crianças com peso inferior a 25 kg não foram ainda estabelecidas.

A informação disponível, à data, está descrita nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Abacavir + Lamivudina Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas 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

As advertências e precauções especiais relevantes ao abacavir e lamivudina estão incluídas nesta secção. Não há advertências ou precauções adicionais relevantes a Abacavir + Lamivudina Farmoz.

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.

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 + Lamivudina 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.

- Abacavir + Lamivudina 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 + Lamivudina Farmoz após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação potencialmente fatal.

- Após interromper o tratamento com Abacavir + Lamivudina Farmoz devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, Abacavir + Lamivudina 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 + Lamivudina 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 seleccionadas), 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 são agravados com a continuação da terapêutica e podem pôr a vida em risco. Estes sintomas resolvem-se geralmente com a interrupção de abacavir.

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

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 a lamivudina e o abacavir não é clara.

Risco de falência virológica

- Terapêutica nucleosídea tripla: tem havido notificações de uma elevada taxa de falência virológica e de aparecimento de resistência, num estadio inicial, quando abacavir e lamivudina foram associados a tenofovir disoproxil fumarato num regime uma vez por dia.

- O risco de falência virológica com Abacavir + Lamivudina Farmoz pode ser mais elevado do que com outras opções terapêuticas (ver secção 5.1).

Doença hepática

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

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

Doentes coinfectados com 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.

Caso a lamivudina esteja a ser utilizada concomitantemente para o tratamento do VIH e do vírus da hepatite B (VHB), informação adicional sobre a utilização da lamivudina no tratamento da infeção por hepatite B pode ser encontrada no Resumo das Características do Medicamento de medicamentos contendo lamivudina que sejam indicados para o tratamento do VHB.

Caso Abacavir + Lamivudina Farmoz seja interrompido em doentes coinfectados pelo VHB, recomenda-se a monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, uma vez que a interrupção da lamivudina pode

resultar em exacerbação aguda da hepatite (ver Resumo das Características do Medicamento de medicamentos contendo lamivudina que sejam indicados para o tratamento do VHB).

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.

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 devem ser alertados para o facto de que Abacavir + Lamivudina Farmoz, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica, não é uma cura para a infeção pelo VIH, pelo que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. Devem, portanto, manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento destas doenças associadas à infeção pelo VIH.

Enfarte do miocárdio

Estudos observacionais mostraram uma associação entre enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de terapêutica antirretrovírica. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos coorte observacionais e de ensaios aleatorizados 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 + Lamivudina Farmoz devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo fumar, hipertensão e hiperlipidémia).

Interações medicamentosas:

Abacavir + Lamivudina Farmoz não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos que contenham lamivudina ou com medicamentos que contenham emtricitabina.

Não é recomendada a combinação de lamivudina com cladribina (ver secção 4.5).

Excipientes

Abacavir + Lamivudina Farmoz contém o corante azo amarelo alaranjado, o qual pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Abacavir + Lamivudina Farmoz contém abacavir e lamivudina, pelo que, qualquer interação identificada para estas substâncias é relevante para Abacavir + Lamivudina Farmoz. Os ensaios clínicos demonstraram que não há interações clinicamente significativas entre o abacavir e a lamivudina.

O abacavir é metabolizado pelas enzimas UDP-glucuroniltransferase (UGT) e álcool desidrogenase; a administração concomitante de indutores ou inibidores das enzimas UGT ou com compostos eliminados através da álcool desidrogenase pode alterar a

exposição ao abacavir. A lamivudina é depurada ao nível renal. A secreção renal ativa da lamivudina na urina é mediada através de transportadores catiónicos orgânicos (OCTs); a administração concomitante de lamivudina com inibidores OCT pode aumentar a exposição à lamivudina.

O abacavir e a lamivudina não são significativamente metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (tais como CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6) nem inibem ou induzem este sistema enzimático. Deste modo, o potencial para interações com os antirretrovíricos inibidores das proteases, não nucleosídeos e outros medicamentos metabolizados pelas principais enzimas do citocromo P450 é baixo.

Abacavir + Lamivudina Farmoz não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos que contenham lamivudina (ver secção 4.4).

A lista abaixo não deve ser considerada exaustiva, mas é representativa das classes estudadas.

Medicamentos por Área Terapêutica	Interação Variação geométrica média (%) (Mecanismo possível)	Recomendação relativa a administração concomitante
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVÍRICOS		
Didanosina/Abacavir	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste de dose.
Didanosina/Lamivudina	Interação não estudada.	
Zidovudina/Abacavir	Interação não estudada.	
Zidovudina/Lamivudina Zidovudina 300 mg dose única Lamivudina 150 mg dose única	Lamivudina: AUC ↔ Zidovudina: AUC ↔	
Emtricitabina/Lamivudina	Interação não estudada.	Devido às semelhanças, Abacavir + Lamivudina Farmoz não deve ser administrado concomitantemente com outros análogos da citidina, tais como a emtricitabina.
MEDICAMENTOS ANTI-INFECIOSOS		
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste de dose de Abacavir + Lamivudina Farmoz.
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg uma vez)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔	Quando a administração concomitante com

Medicamentos por Área Terapêutica	Interação Variação geométrica média (%) (Mecanismo possível)	Recomendação relativa a administração concomitante
por dia por 5 dias/300 mg dose única)	Sulfametoxazol: AUC ↔ (inibição do transportador catiónico orgânico)	cotrimoxazol é justificada, os doentes devem ser monitorizados clinicamente. Doses elevadas de trimetoprim/sulfametoxazol para o tratamento da pneumonia a <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) e da toxoplasmose não foram estudadas e devem ser evitadas.
ANTIBACILARES		
Rifampicina/Abacavir	Interação não estudada. Potencial para diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas de abacavir através da indução da UGT.	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
Rifampicina/Lamivudina	Interação não estudada.	
ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital/Abacavir	Interação não estudada. Potencial para diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas de abacavir através da indução da UGT.	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
Fenobarbital/Lamivudina	Interação não estudada.	
Fenitoína/Abacavir	Interação não estudada. Potencial para diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas de abacavir através da indução da UGT.	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose. Monitorizar as concentrações de fenitoína.
Fenitoína/Lamivudina	Interação não estudada.	
ANTIISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H2 DA HISTAMINA)		
Ranitidina/Abacavir	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste de

Medicamentos por Área Terapêutica	Interação Variação geométrica média (%) (Mecanismo possível)	Recomendação relativa a administração concomitante
Ranitidina/Lamivudina	Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa. A ranitidina é eliminada apenas em parte pelo sistema renal de transporte catiónico orgânico.	dose.
Cimetidina/Abacavir	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste de dose.
Cimetidina/Lamivudina	Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa. A cimetidina é eliminada apenas em parte pelo sistema renal de transporte catiónico orgânico.	
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interação não estudada. In vitro, a lamivudina inibe a fosforilação intracelular da cladribina levando a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de combinação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também suportam uma possível interação entre a lamivudina e a cladribina.	Assim, não é recomendado o uso concomitante de lamivudina com cladribina (ver secção 4.4).
OPIÓIDES		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg uma vez por dia por 14 dias/600 mg dose única, depois 600 mg duas vezes por dia por 14 dias)	Abacavir: AUC ↔ Cmax ↓35% Metadona: CL/F ↑22%	Não é necessário ajuste de dose de Abacavir + Lamivudina Farmoz. Improvável ajuste de dose de metadona na maioria dos doentes; ocasionalmente pode ser
Metadona/Lamivudina	Interação não estudada.	

Medicamentos por Área Terapêutica	Interação Variação geométrica média (%) (Mecanismo possível)	Recomendação relativa a administração concomitante
		necessária nova titulação da metadona.
RETINÓIDES		
Compostos retinóides (e.x. isotretinoína)/Abacavir	Interação não estudada. Interação possível dada a via de eliminação comum através da álcool desidrogenase.	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
Compostos retinóides (e.x. isotretinoína)/Lamivudina Sem estudos de interação medicamentosa	Interação não estudada.	
DIVERSOS		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg dose única/600 mg dose única)	Abacavir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔ (Inibição da álcool desidrogenase)	Não é necessário ajuste de dose.
Etanol/Lamivudina	Interação não estudada.	
Solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	Dose única de 300 mg de solução oral de lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%.	Quando possível, evitar a administração concomitante crónica de Kivexa com medicamentos contendo sorbitol ou outros poliálcoois com ação osmótica ou álcoois monossacáridos (ex.: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar a monitorização mais frequente da carga vírica de VIH-1 quando a administração concomitante crónica não pode ser evitada.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓=diminuição; ↔= nenhuma alteração significativa;
AUC=área sob a concentração versus curva de tempo; C_{max}=concentração máxima observada; CL/F=depuração oral aparente

População pediátrica

Foram realizados estudos de interação apenas em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Regra geral, devem ser tidos em consideração os dados em animais assim como a experiência clínica em mulheres grávidas ao decidir-se utilizar agentes antirretrovíricos para o tratamento da infecção pelo VIH em mulheres grávidas e, conseqüentemente, para a redução do risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido.

Os estudos com abacavir em animais demonstraram toxicidade para o embrião e para o feto em desenvolvimento em ratos, mas não em coelhos. Os estudos com lamivudina em animais demonstraram um aumento das mortes embrionárias precoces em coelhos mas não em ratos (ver secção 5.3). As substâncias ativas de Abacavir + Lamivudina Farmoz podem inibir a replicação do ADN celular e em modelos animais o abacavir demonstrou ser carcinogénico (ver secção 5.3). Desconhece-se a relevância clínica destas observações. Demonstrou-se ocorrer transferência placentar de abacavir e de lamivudina no ser humano.

Em mulheres grávidas tratadas com abacavir, 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. Em mulheres grávidas tratadas com lamivudina, mais de 1000 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. Não existem dados sobre a utilização de Abacavir + Lamivudina Farmoz na gravidez, contudo, com base nestes dados, o risco de malformações é improvável no ser humano.

Para doentes coinfectadas com hepatite que estejam a ser tratadas com medicamentos contendo lamivudina tais como Abacavir + Lamivudina Farmoz e que subsequentemente fiquem grávidas, deve ser considerada a possibilidade de recorrência da hepatite após descontinuação da lamivudina.

Disfunção mitocondrial

Foi demonstrado in vitro e in vivo que análogos nucleosídeos e nucleotídeos causam um grau variável de dano mitocondrial. Têm existido relatos de disfunção mitocondrial em lactentes VIH-negativos expostos a análogos nucleosídeos in utero e/ou no pós-natal (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.

Com base em mais de 200 pares mãe/criança tratados para o VIH, as concentrações séricas de lamivudina nos lactentes amamentados por mães tratadas para o VIH são muito baixas (<4% das concentrações séricas maternas) e diminuem progressivamente para níveis indetetáveis quando os lactentes amamentados atingem as 24 semanas de idade. Não estão disponíveis dados sobre a segurança do abacavir e da lamivudina quando administrados 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 nem o abacavir nem a lamivudina tiveram qualquer 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 ou utilizar máquinas. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de Abacavir + Lamivudina Farmoz devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas para Abacavir + Lamivudina Farmoz foram consistentes com os perfis de segurança conhecidos de abacavir e lamivudina, quando administrados como medicamentos separados. Para muitas destas reações adversas, não está esclarecida a sua relação com a substância ativa, com a grande variedade de medicamentos utilizados no controlo da infeção VIH ou se são resultado da doença subjacente.

Muitas das reações adversas listadas na tabela 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.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas consideradas no mínimo com nexos de causalidade possível com abacavir ou lamivudina estão listadas abaixo, segundo a classificação por sistema orgânico, classe de órgão e frequência absoluta. Estas frequências estão definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e Muito raros ($< 1/10.000$).

Classe de sistema de órgãos	Abacavir	Lamivudina
Doenças do sangue e do sistema linfático		Pouco frequentes: Neutropenia e anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia Muito raros: Aplasia pura dos glóbulos vermelhos
Doenças do sistema imunitário	Frequentes: hipersensibilidade	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes: anorexia Muito raros: acidose láctica	Muito raros: Acidose láctica
Doenças do sistema nervoso	Frequentes: cefaleias	Frequentes: Cefaleias, insónia. Muito raros: Foram notificados casos de neuropatia periférica (ou parestesia)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Frequentes: Tosse, sintomas nasais
Doenças gastrointestinais	Frequentes: náuseas, vômitos, diarreia Raros: foi notificada pancreatite mas a sua relação causal com o tratamento com abacavir não está determinada	Frequentes: Náuseas, vômitos, dor abdominal ou cólicas, diarreia Raros: Aumento da amilase sérica. Foram notificados casos de pancreatite
Afeções hepatobiliares		Pouco frequentes: Aumento transitório das enzimas hepáticas (AST, ALT) Raros: Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: erupção cutânea (sem sintomas sistémicos) Muito raros: eritema multiforme, síndrome de	Frequentes: Erupção cutânea, alopecia Raros: Angioedema

	Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Frequentes: Artralgia, alterações musculares Raros: Rabdomiólise
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes: febre, letargia, fadiga	Frequentes: fadiga, mal-estar geral, febre.

Descrição de reações adversas selecionadas

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
Musculoesqueléticos	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).

População pediátrica

A base de dados de segurança que suporta o doseamento uma vez por dia em doentes pediátricos provém do Ensaio ARROW (COL105677) no qual 669 crianças infetadas pelo VIH-1 (dos 12 meses até \leq 17 anos de idade) receberam abacavir e lamivudina, ou uma vez por dia ou duas vezes por dia (ver secção 5.1). Desta população, 104 crianças infetadas pelo VIH-1 com pelo menos 25 kg de peso receberam abacavir e lamivudina, Abacavir + Lamivudina Farmoz, uma vez por dia. Não foram identificadas questões de segurança adicionais nos indivíduos pediátricos a receber ou uma vez por dia ou duas vezes por dia em comparação com adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

Além dos efeitos indesejáveis já referidos, não foram descritos sinais ou sintomas específicos após sobredosagem aguda com abacavir ou lamivudina.

Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade (ver secção 4.8), recomendando-se o tratamento de suporte padrão conforme necessário. Visto que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua poderá ser utilizada no tratamento da sobredosagem, embora esta hipótese não tenha sido estudada. Desconhece-se se o abacavir é eliminado 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: J05AR02.

Mecanismo de ação

O abacavir e a lamivudina são NRTIs e são inibidores seletivos e potentes da replicação do VIH-1 e do VIH-2 (LAV2 e EHO). Ambos, abacavir e lamivudina, são metabolizados sequencialmente até o 5'-trifosfato (TP) respetivo, que é a fração ativa, pelas cinases intracelulares. A lamivudina-TP e o carbovir-TP (forma trifosfatada ativa do abacavir) são substratos para, e inibidores competitivos da transcriptase reversa (TR) do VIH. No entanto, pensa-se que a sua principal atividade antivírica consiste na incorporação da forma monofosfatada na cadeia de ADN vírica, resultando no término da cadeia. Os trifosfatos de abacavir e lamivudina mostram afinidade significativamente inferior para as ADN-polimerases das células do hospedeiro.

Não foram observados efeitos antagonistas *in vitro* com lamivudina e outros antirretrovíricos (agentes testados: didanosina, nevirapina e zidovudina). 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, estavudina, tenofovir ou zidovudina, o análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NNRTI) nevirapina ou o inibidor da protease (IP) amprenavir.

Atividade antivírica *in vitro*

Foi demonstrado que ambos o abacavir e a lamivudina inibem a replicação de estirpes laboratoriais e de isolados clínicos de VIH nalguns tipo de células, incluindo linhas de células T transformadas, linhas derivadas de monócitos/macrófagos e culturas primárias de linfócitos do sangue periférico (PBLs) ativados e monócitos/macrófagos. A concentração de fármaco necessária para afetar a replicação vírica em 50% (EC50) ou a concentração inibitória 50% (IC50) variou de acordo com o vírus e tipo de célula hospedeira.

A EC50 média para o abacavir contra estirpes laboratoriais de VIH-1IIB e VIH-1HXB2 variou de 1,4 a 5,8 μM . A mediana ou os valores médios da EC50 para a lamivudina contra estirpes laboratoriais de VIH-1 variaram de 0,007 a 2,3 μM . A EC50 média contra estirpes laboratoriais de VIH-2 (LAV2 e EHO) variou de 1,57 a 7,5 μM para o abacavir e de 0,16 a 0,51 μM para a lamivudina.

Os valores de EC50 de abacavir contra os subtipos (A-G) do grupo M do VIH-1 variaram de 0,002 a 1,179 μM , contra o Grupo O de 0,022 a 1,21 μM , e contra isolados de VIH-2, de 0,024 a 0,49 μM . Para a lamivudina, os valores de EC50 contra os subtipos (A-G) do VIH-1 variaram de 0,001 a 0,170 μM , contra o Grupo O de 0,030 a 0,160 μM e contra isolados de VIH-2 de 0,002 a 0,120 μM nas células mononucleares do sangue periférico.

Foram avaliadas amostras de VIH-1 de linha de base sem substituições de aminoácidos associadas a resistência provenientes de indivíduos sem terapêutica prévia utilizando o teste de ciclos múltiplos Virco Antivirogram™ (n=92 desde COL40263) ou o teste de ciclo único Monogram Biosciences PhenoSense™ (n=138 desde ESS30009). Estes resultaram em valores medianos de EC50 para abacavir de 0,912 μM (intervalo: 0,493 a 5,017 μM) e 1,26 μM (intervalo 0,72 a 1,91 μM) respetivamente e valores medianos de EC50 para a lamivudina de 0,492 μM (intervalo: 0,200 a 2,007 μM) e 2,38 μM (1,37 a 3,68 μM) respetivamente.

Em três estudos, análises de suscetibilidade fenotípica de isolados clínicos de doentes sem terapêutica prévia com subtipos não-B do Grupo M do VIH-1 demonstraram que todos os vírus foram totalmente suscetíveis a ambos abacavir e lamivudina; um estudo de 104 isolados que incluíram os subtipos A e A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) e as formas recombinantes circulantes (CRFs) AD (n=9), CD (n=1) e um complexo intersubtipo_cpx recombinante (n=1), um segundo estudo de 18 isolados incluindo o subtipo G (n=14) e o

CRF_AG (n=4) da Nigéria, e um terceiro estudo de seis isolados (n=4 CRF_AG, n=1 A e n=1 indeterminado) de Abidjan (Côte d'Ivoire).

Isolados de VIH-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; e Subtipo C ou CRF_AC, n=13) de 37 doentes não tratados em África e Ásia foram suscetíveis ao abacavir (alterações de IC50 <2,5 vezes) e à lamivudina (alterações de IC50 <3,0 vezes), exceto para dois isolados CRF02_AG com alterações de 2,9 e 3,4 vezes para o abacavir. Isolados do Grupo O de doentes sem terapêutica prévia testados para a atividade da lamivudina foram muito sensíveis.

Em culturas celulares, a associação de abacavir e lamivudina demonstrou atividade antivírica contra isolados de subtipo não-B e isolados de VIH-2 com atividade antivírica equivalente à dos isolados de subtipo B.

Resistência

Resistência in vivo

Foram selecionados in vitro isolados de VIH-1 resistentes ao abacavir em estirpes selvagens de VIH-1 (HXB2) associados a alterações genóticas específicas na região dos codões para a TR (codão M184V, K65R, L74V e Y115). A seleção para a mutação M184V ocorreu primeiro e resultou num aumento de duas vezes na IC50. A transição contínua para concentrações aumentadas de fármaco resultou na seleção de mutantes duplos 65R/184V e 74V/184V da TR ou de mutante triplo 74V/115Y/184V da TR. Duas mutações conferiram uma alteração de 7 a 8 vezes na suscetibilidade ao abacavir e combinações de três mutações foram requeridas para conferir alteração superior a 8 vezes na suscetibilidade. Passagem com um isolado clínico RTMC resistente à zidovudina também selecionou para a mutação 184V.

A resistência do VIH-1 à lamivudina relaciona-se com o desenvolvimento de uma alteração M184I ou, mais frequentemente do aminoácido M184V, próximo do sítio ativo da TR vírica. Passagem do VIH-1(HXB2) na presença de concentrações crescentes de 3TC resulta em níveis elevados (>100 a >500 vezes) de vírus resistentes à lamivudina e a mutação TR M184I ou V é rapidamente selecionada. A IC50 para os vírus selvagens HXB2 é de 0,24 a 0,6 µM enquanto a IC50 para o M184V contendo HXB2 é de >100 a 500 µM.

Terapêutica antivírica de Acordo com a Resistência Genotípica/Fenotípica

Resistência in vivo (Doentes sem terapêutica prévia)

As variantes M184V ou M184I surgem em doentes infetados com o VIH-1 tratados com terapêuticas antirretrovíricas contendo lamivudina.

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 a linha de base (45%) ou apenas seleção de 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%) (ver tabela abaixo). Verificou-se que a introdução de zidovudina no regime reduz a frequência de seleção de L74V e K65R na presença de abacavir (com zidovudina: 0/40, sem zidovudina: 15/192, 8%).

Terapêutica	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + lamivudina + NNRTI	Abacavir + lamivudina + IP (ou IP/ritonavir)	Total
Número de indivíduos	282	1094	909	2285
Número de Falências Viroológicas	43	90	158	306
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 por regimes contendo abacavir sem zidovudina (0/127), mas foram selecionados por regimes contendo abacavir e o análogo da timidina zidovudina (22/86, 26%).

Resistência in vivo (Doentes com terapêutica prévia)

As variantes M184V ou M184I surgem em doentes infetados com o VIH-1 tratados com terapêuticas antirretrovíricas contendo lamivudina, e conferem um nível elevado de resistência à lamivudina. Os dados in vitro, sugerem que a continuação da lamivudina no regime antirretrovírico, apesar do desenvolvimento de M184V, pode originar atividade antirretrovírica residual (provavelmente através do compromisso da replicação vírica). A relevância clínica destes dados não foi estabelecida. De facto, os dados clínicos disponíveis são muito limitados e impedem quaisquer conclusões fiáveis neste campo. De qualquer forma, deve ser sempre preferida a iniciação de NRTIs suscetíveis, à

manutenção da terapêutica com lamivudina. Assim, a manutenção da terapêutica com lamivudina, apesar da emergência da mutação M184V, apenas deve ser considerada em casos onde não estão disponíveis outros NRTIs ativos.

Foi demonstrada uma redução clinicamente significativa na suscetibilidade ao abacavir, em isolados clínicos de doentes com replicação vírica não controlada, que foram tratados previamente com e são resistentes a outros inibidores dos nucleosídeos. 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. O 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] na linha de base, 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 na linha de base	Semana 4 (n = 166)		
	n	Alteração Média 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 requer M184V com, pelo menos outra mutação ao abacavir, ou M184V com múltiplas TAMs. A resistência fenotípica cruzada a outros NRTI's apenas com a mutação M184V ou M184I é limitada. A zidovudina, didanosina, estavudina e tenofovir mantêm a sua atividade antirretrovírica contra estas variantes HIV-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. Algoritmos de interpretação de resistência genotípica prontamente disponíveis e testes de suscetibilidade disponíveis comercialmente estabeleceram pontos de rutura clínicos para a atividade reduzida do abacavir e da lamivudina como entidades farmacológicas independentes que predizem a suscetibilidade, a suscetibilidade parcial ou a resistência baseados na medição direta da suscetibilidade ou através do cálculo da resistência do fenótipo VIH-1 a partir do genótipo vírico. A utilização apropriada de abacavir e lamivudina pode ser seguida utilizando estes algoritmos atualmente recomendados para as resistências.

Não é provável a ocorrência de resistência cruzada entre o abacavir ou a lamivudina e antirretrovíricos de outras classes como por exemplo os IPs ou os NNRTIs.

Experiência clínica

A experiência clínica com a associação de abacavir e lamivudina num regime de toma única diária é maioritariamente baseado em quatro estudos em indivíduos sem terapêutica prévia, CNA30021, EPZ104057 (estudo HEAT), ACTG5202, e CNA109586 (estudo ASSERT) e dois estudos em indivíduos sujeitos a terapêutica prévia, CAL30001 e ESS30008.

Terapêutica em doentes sem terapêutica prévia

A associação de abacavir e lamivudina como regime uma vez por dia, é apoiada por um ensaio de 48 semanas multicêntrico, controlado, em dupla ocultação (CNA30021) de 770 doentes infetados pelo VIH, sem terapêutica prévia. Estes doentes eram principalmente doentes assintomáticos infetados pelo VIH (estadio A do CDC). Os doentes foram aleatorizados para receber ou 600 mg de abacavir (ABC) uma vez por dia, ou 300 mg duas vezes por dia, em associação com 300 mg de lamivudina uma vez por dia e 600 mg de efavirenz uma vez por dia. Os resultados estão sumarizados por subgrupo na tabela abaixo:

Resultados de eficácia à semana 48 no CNA30021 pelo valor de base ARN VIH-1 e Categorias CD4 (ITTe TLOVR em indivíduos sem tratamento prévio).

	ABC QD +3TC+EFV (n=384)	ABC BID +3TC+EFV (n=386)
População ITT-E	Proporção com ARN VIH-1 <50 cópias/ml	

Análise TLOVR		
Todos os participantes	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Linha de base categoria ARN <100,000 cópias/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Linha de base categoria ARN ≥100,000 cópias/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Linha de base categoria CD4 <50	3/6 (50%)	4/6 (67%)
Linha de base categoria CD4 50-100	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Linha de base categoria CD4 101-200	57/85 (67%)	43/67 (64%)
Linha de base categoria CD4 201-350	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Linha de base categoria CD4 >350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
Redução >1 log em VIH ARN ou <50 cópias/ml Todos os doentes	372/384 (97%)	373/386 (97%)

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 pode retirar conclusões definitivas.

Existem dados contraditórios em alguns estudos comparativos com Abacavir+Lamivudina 600 mg + 300 mg i.e. HEAT, ACTG5202 e ASSERT:

EPZ104057 (estudo HEAT) foi um estudo aleatorizado, duplamente cego, contra placebo, de 96 semanas, multicêntrico, com o objetivo primário de avaliar a eficácia relativa do abacavir/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) e tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), cada um administrado uma vez por dia em associação com lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/ 200 mg) em adultos infetados com VIH e sem terapêutica prévia. A análise primária de eficácia foi efetuada à semana 48 com a continuação do estudo até à semana 96 e demonstrou não inferioridade. Os resultados estão resumidos abaixo:

Resposta Viroológica Baseada nos níveis plasmáticos de VIH-1ARN < 50 cópias/ml
 ITT - População Exposta M=F incluindo trocas

Resposta Viroológica	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Semana 48	Semana 96	Semana 48	Semana 96
Resposta total (estratificado por linha de base VIH-1 ARN)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Resposta por linha de base VIH-1 ARN)<100.000 c/ml	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Resposta por linha de base VIH-1 ARN)≥100.000 c/ml	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Uma resposta virológica similar foi observada em ambos os regimes (estimativa pontual para diferença de tratamento à semana 48: 0,39%, 95% IC: -6,63, 7,40).

O estudo ACTG5202 foi um estudo multicêntrico, comparativo, aleatorizado, duplamente cego abacavir/lamivudina ou emtricitabina/tenofovir em combinação com efavirenz ou atazanavir/ritonavir administrados em aberto, para o tratamento de adultos infetados com VIH-1 sem tratamento prévio. Os doentes foram estratificados na análise inicial com base nos níveis plasmáticos de VIH-1 ARN <100.000 e ≥ 100.000 cópias/ml.

Uma análise interina do ACTG5202 revelou que abacavir/lamivudina foram associados com um risco mais elevado de falência virológica estatisticamente significativo quando comparados com emtricitabina/tenofovir (definida como carga vírica >1000 cópias/ml às 16 semanas ou mais tarde, e antes das 24 semanas ou níveis de VIH-1 ARN >200 cópias/ml às 24 semanas ou mais tarde) em doentes com uma análise inicial de carga vírica >100.000 cópias/ml (com um risco relativo de 2,33, 95% IC: 1,46, 3,72, p=0,0003). A Comissão de Monitorização dos Dados de Segurança (CMDS) recomendou que devia ser considerada a mudança na gestão terapêutica de todos os indivíduos no estrato de carga vírica elevada dadas as diferenças de eficácia observadas. Os indivíduos no estrato de baixa carga vírica permaneceram ocultos e no estudo.

A análise dos dados dos indivíduos no estrato de carga vírica baixa não exibiram diferenças comprováveis entre a terapêutica base de nucleosídeos na proporção de doentes livres de falência virológica à semana 96. Os resultados são apresentados abaixo:

- 88,3% com ABC/3TC vs 90,3% TDF/FTC quando tomados com atazanavir/ritonavir como terceiro medicamento, com uma diferença entre tratamentos de -2,0% (95% IC, -7,5%, 3,4%).
- 87,4% com ABC/3TC vs 89,2% TDF/FTC quando tomados com efavirenz como terceiro medicamento, com uma diferença entre tratamentos de -1,8% (95% IC, -7,5%, 3,9%).

CNA109586 (estudo ASSERT) foi um estudo multicêntrico, sem ocultação, aleatorizado, de abacavir/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) e tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), cada um dado uma vez por dia com efavirenz (EFV, 600 mg) em doentes adultos sem terapêutica prévia, negativos para HLA-B*5701, infetados com VIH-1. Os resultados virológicos estão resumidos na tabela abaixo:

Resposta Virológica à Semana 48 ITT- população exposta <50 cópias/ml TLVOR

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
Resposta total	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Resposta por linha de base VIH-1 ARN <100.000 c/ml	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Resposta por linha de base VIH-1 ARN ≥100.000 c/ml	53/97 (55%)	75/110 (68%)

À semana 48, foi observado um rácio inferior de resposta virológica para ABC/3TC por comparação com TDF/FTC (estimativa pontual para diferença entre tratamentos: 11,6%, 95% IC: 2,2, 21,1).

Doentes com terapêutica prévia

Dados de dois estudos, CAL30001 e ESS30008 demonstraram que Abacavir+Lamivudina 600 mg + 300 mg uma vez por dia tem eficácia virológica semelhante ao abacavir 300 mg duas vezes por dia mais lamivudina 300 mg uma vez por dia ou 150 mg duas vezes por dia em doentes sujeitos a terapêutica prévia.

No estudo CAL30001, 182 doentes com falência virológica, sujeitos a tratamento prévio, foram aleatorizados e receberam tratamento com Abacavir+Lamivudina 600 mg + 300 mg 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. Reduções semelhantes no ARN VIH-1, como avaliado pela média da área sob a curva menos valores iniciais foram observadas, indicando que o grupo Abacavir+Lamivudina 600 mg + 300 mg foi não-inferior ao grupo abacavir mais lamivudina duas vezes por dia (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%) à semana 48 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 controlo virológico numa terapêutica de primeira linha, num regime contendo 300 mg de abacavir mais 150 mg de lamivudina, ambos administrados duas vezes por dia e um IP ou NNRTI, foram aleatorizados para continuar com este regime ou alterar para Abacavir+Lamivudina 600 mg + 300 mg mais um IP ou NNRTI durante 48 semanas. Os resultados às 48 semanas indicaram que o grupo Abacavir+Lamivudina 600 mg + 300 mg 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).

Uma escala de sensibilidade genotípica (GSS) não foi estabelecida pelo Titular de AIM para a associação abacavir/lamivudina. A proporção de doentes sujeitos a tratamento prévio no estudo CAL30001 com ARN-VIH <50 cópias/mL à Semana 48 pela escala de sensibilidade genotípica em terapêutica de base otimizada (TBO) está tabelada. Foi também avaliado o impacto de mutações definidas IAS-USA maiores ao abacavir ou à lamivudina e o número de mutações associadas a resistência múltipla a NRTI para o número de mutações de base na resposta. A GSS foi obtida dos relatórios Monogram, com valores de '1-4' atribuídos aos vírus suscetíveis com base no número de fármacos no regime e com valor '0' atribuído aos vírus com suscetibilidade reduzida. As pontuações de sensibilidade genotípica não foram obtidas para todos os doentes em linha de base. Proporções idênticas de doentes nos braços de abacavir uma vez por dia e duas vezes por dia do CAL30001 tiveram pontuações de GSS de <2 ou ≥2 e suprimiram com sucesso para <50 cópias/ml à Semana 48.

Proporção de Doentes no CAL30001 com <50 cópias/mL à Semana 48 pela Escala de Sensibilidade Genotípica em TOB e Número de Mutações de Linha de Base

	ABC/3TC FDC QD (n=94)				ABC BID +3TC QD (n=88)
	Número de Mutações de Linha de Base ¹				
Escala Sensibilidade Genotípica	Todos	0-1	2-5	6+	Todos

em TBO					
≤2	10/24 (42%)	3/24 (13%)	7/24 (29%)	0	12/26 (46%)
>2	29/56 (52%)	21/56 (38%)	8/56 (14%)	0	27/56 (48%)
Desconhecido	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Todos	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹ Mutações definidas IAS-USA maiores ao Abacavir ou Lamivudina e mutações associadas a resistência múltipla a NRTI

Para os estudos CNA109586 (ASSERT) e CNA30021 em doentes sem terapêutica prévia, foram obtidos dados de genótipo apenas para um subconjunto de doentes em triagem ou em linha de base, assim como para aqueles doentes que cumpriam com o critério de falência virológica. O subconjunto parcial de dados disponíveis dos doentes para o CNA30021 está tabelado abaixo, mas deve ser interpretado com precaução. As pontuações de suscetibilidade ao fármaco foram atribuídas ao genótipo vírico de cada doente utilizando o algoritmo de resistência genotípica ANRS 2009 VIH-1. Cada fármaco suscetível do regime recebeu uma pontuação de 1 e aos fármacos para os quais o algoritmo ANRS previu resistência foi atribuído o valor '0'.

Proporção de Doentes no CNA30021 com <50 cps/ml à Semana 48 pela Escala de Sensibilidade Genotípica em TBO e Número de Mutações de Linha de Base

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384)				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
	Número de Mutações de Linha de Base ¹				
Escala Sensibilidade Genotípica em TBO	Todos	0-1	2-5	6+	Todos
≤2	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
>2	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (<1%)	0	57/114 (50%)
Todos	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

¹ Mutações definidas IAS-USA maiores ao Abacavir ou Lamivudina (Dez 2009)

População pediátrica

Foi efetuada uma comparação 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 de duas vezes por dia ou para trocar para abacavir e lamivudina uma vez por dia durante pelo menos 96 semanas adicionais. De entre esta população, 104 doentes com peso de pelo menos 25 kg, receberam 600 mg de abacavir e 300 mg de lamivudina, Abacavir+Lamivudina 600 mg + 300 mg, uma vez por dia, com uma duração média de exposição de 596 dias.

De entre os 669 indivíduos aleatorizados neste estudo (dos 12 meses até \leq 17 anos de idade), foi demonstrado que o grupo de abacavir/lamivudina doseado uma vez por dia foi não-inferior ao grupo duas vezes por dia conforme a margem de não-inferioridade pré-especificada de -12% para o objetivo de eficácia primário de <80 cópias/ml à Semana 48 assim como à Semana 96 (objetivo de eficácia secundário) e para todos os outros limiares testados (<200 cópias/ml, <400 cópias/ml, <1000 cópias/ml), em que ficaram todos bem dentro desta margem de não-inferioridade. As análises dos subgrupos para testar a heterogeneidade 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.

De entre os 104 doentes que receberam Abacavir+Lamivudina 600 mg + 300 mg, incluindo aqueles com peso entre 40 kg e 25 kg, a supressão vírica foi similar.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O comprimido de associação fixa (CDF) abacavir/lamivudina tem demonstrado ser bioequivalente a lamivudina e abacavir administrados separadamente. Este facto foi demonstrado num estudo cruzado de bioequivalência de 3 braços, de dose única de CDF (em jejum), versus 2 x 300 mg de abacavir mais 2 x 150 mg de lamivudina em comprimidos (em jejum), versus CDF administrado com uma refeição rica em gordura, em voluntários saudáveis ($n = 30$). Em jejum, não se verificou diferença significativa na extensão da absorção, como avaliado pela área sob a curva (AUC) e pela concentração máxima (C_{max}) da curva concentração plasmática-tempo, para cada componente. Também não se observaram diferenças clínicas significativas do efeito dos alimentos entre a administração de CDF em jejum ou pós-prandial. Estes resultados indicam que o CDF pode ser tomado com ou sem alimentos. As propriedades farmacocinéticas da lamivudina e do abacavir estão descritas abaixo.

Absorção

O abacavir e a lamivudina são bem e rapidamente absorvidos no trato gastrointestinal, após administração oral. A biodisponibilidade oral absoluta do abacavir e da lamivudina no adulto é, cerca de, 83% e 80 - 85%, respetivamente. O tempo médio (t_{max}) para as

concentrações séricas máximas é de aproximadamente 1,5 horas e 1 hora para o abacavir e para a lamivudina, respetivamente. Após administração única de 600 mg de abacavir, a C_{max} média (CV) é de 4,26 µg/ml (28%) e a AUC_∞ média (CV) é de 11,95 µg.h/ml (21%). Após administração oral de doses múltiplas de 300 mg de lamivudina, uma vez por dia, durante sete dias, a C_{max} média (CV) no estado estacionário é 2,04 µg/ml (26%) e a AUC₂₄ média (CV) é de 8,87 µg.h/ml (21%).

Distribuição

Ensaio de administração intravenosa efetuados com abacavir e lamivudina mostraram que o volume de distribuição aparente médio é de 0,8 e 1,3 l/kg, respetivamente. 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. A lamivudina exibe farmacocinética linear em todas as doses terapêuticas e baixa ligação às principais proteínas plasmáticas in vitro ($< 36\%$). Este facto indica uma baixa probabilidade para interações medicamentosas devidas a deslocação da ligação às proteínas plasmáticas.

A informação disponível mostra que o abacavir e a lamivudina penetram no sistema nervoso central (SNC) e atingem o líquido cefalorraquidiano (LCR). Os ensaios clínicos com abacavir demonstraram uma relação LCR/AUC plasmática entre 30 a 44%. Os valores observados para as concentrações máximas são 9 vezes superiores à CI₅₀ do abacavir de 0,08 µg/ml ou 0,26 µM, quando o abacavir é administrado duas vezes por dia, em doses de 600 mg. A média da razão LCR/concentração sérica da lamivudina, 2-4 horas após administração oral, foi de aproximadamente 12%. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração da lamivudina no SNC e a sua relação com qualquer eficácia clínica.

Biotransformação

O abacavir é metabolizado principalmente por via hepática, sendo excretado 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. Estes metabolitos são excretados na urina.

O metabolismo da lamivudina é uma via menor de eliminação. A lamivudina é predominantemente eliminada por excreção renal da forma inalterada. A probabilidade de interações medicamentosas metabólicas com a lamivudina é baixa devido ao reduzido grau de metabolismo hepático (5-10%).

Eliminação

O tempo de semi-vida médio do abacavir é de cerca de 1,5 horas. Após administração oral de doses múltiplas 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. Cerca de 83% da dose administrada de abacavir é eliminada na urina, inalterada e na forma de metabolitos, o restante é eliminado nas fezes.

O tempo de semi-vida de eliminação observado para a lamivudina é 5 a 7 horas. A depuração sistémica média da lamivudina é aproximadamente 0,32 l/h/kg, com predominância da depuração renal (> 70%) através do sistema de transporte catiónico orgânico. Estudos em doentes com compromisso renal mostraram que a eliminação da lamivudina é afetada pela disfunção renal. Não se recomenda a utilização de Abacavir + Lamivudina Farmoz em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min uma vez que não é possível fazer o ajuste de dose necessário (ver secção 4.2).

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. Para doentes a receber 300 mg de lamivudina uma vez por dia, o tempo de semivida intracelular terminal da lamivudina-TP foi prolongado para 16-19 horas, comparativamente ao tempo de semivida plasmático da lamivudina de 5-7 horas. Num estudo cruzado em 60 voluntários saudáveis, os parâmetros farmacocinéticos intracelulares para a lamivudina-TP foram similares (AUC_{24,ss} e C_{max24,ss}) ou inferiores (C_{min} - 24%) para a lamivudina 300 mg em regime de toma única diária comparativamente ao regime de lamivudina 150 mg duas vezes por dia. De um modo geral, esta informação sustenta a utilização de 300 mg de lamivudina e 600 mg de abacavir uma vez por dia, para o tratamento de doentes infetados pelo VIH. Adicionalmente, a eficácia e segurança desta associação administrada uma vez por dia foi demonstrada num ensaio clínico piloto (CNA30021 – Ver Experiência clínica).

Populações especiais de doentes

Compromisso hepático

Os dados de farmacocinética foram obtidos para o abacavir e lamivudina separadamente.

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

A informação obtida em doentes com compromisso hepático moderado a grave mostra que a farmacocinética da lamivudina não é significativamente alterada pela disfunção hepática.

Com base na informação obtida para abacavir, Abacavir + Lamivudina Farmoz não está recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Compromisso renal

Os dados de farmacocinética foram obtidos para a lamivudina e abacavir isolados. 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. Estudos com a lamivudina mostraram que as concentrações plasmáticas (AUC) estão aumentadas em doentes com disfunção renal, devido à diminuição da depuração. Não se recomenda a utilização de Abacavir + Lamivudina Farmoz em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min uma vez que não é possível fazer o necessário ajuste de dose.

Idosos

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com idade superior a 65 anos.

Crianças

O abacavir é rapidamente e bem absorvido a partir de formulações orais quando administrado a crianças. Estudos de farmacocinética pediátrica demonstraram que o doseamento uma vez por dia proporciona uma AUC₂₄ equivalente à do doseamento duas vezes por dia, da mesma dose diária total, para ambas as formulações, solução oral e comprimido.

A biodisponibilidade absoluta da lamivudina (aproximadamente 58 a 66%) foi inferior e mais variável em doentes pediátricos abaixo dos 12 anos de idade. No entanto, estudos de farmacocinética pediátrica com a formulação em comprimidos demonstraram que o doseamento uma vez por dia proporciona uma AUC₂₄ equivalente à do doseamento duas vezes por dia da mesma dose diária total.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não está disponível informação sobre os efeitos da associação abacavir e lamivudina em animais, com exceção do teste negativo, in vivo, de formação de micronúcleos no rato.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

O abacavir e a lamivudina não foram mutagênicos nos testes bacterianos, no entanto, em coerência com outros análogos de nucleosídeo, inibem a replicação do ADN celular nos testes in vitro em células de mamíferos, tais como o ensaio do linfoma no ratinho. Os resultados de um teste in vivo de formação de micronúcleos no rato, com abacavir e lamivudina em associação foram negativos.

A lamivudina não mostrou qualquer atividade genotóxica em estudos in vivo, em doses que originaram concentrações plasmáticas até 40-50 vezes superiores aos níveis plasmáticos clínicos. O abacavir, em concentrações elevadas, tem baixo potencial para induzir danos cromossômicos, in vitro e in vivo.

O potencial carcinogénico da associação abacavir e lamivudina não foi estudado. Em estudos de carcinogenicidade a longo prazo no rato e no ratinho, a lamivudina por via oral não mostrou qualquer potencial carcinogénico. Os estudos de carcinogenicidade realizados com administração oral de abacavir em 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, ao nível da glândula tiroide nos ratos macho e ao nível do fígado, bexiga, nódulos linfáticos e subcútis nos 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 com uma dose de 110 mg/kg nos ratinhos. A exposição sistémica em ratinhos e ratos para o nível de dose tóxica limiar, foi equivalente a 3 a 7 vezes a exposição sistémica terapêutica humana. Embora se desconheça a relevância clínica destas observações estes dados sugerem que o risco carcinogénico para o ser humano é superado pelo potencial benefício clínico.

Toxicidade após administração reiterada

Nos estudos toxicológicos, o abacavir mostrou aumentar o peso do fígado no rato e no macaco. Desconhece-se a relevância clínica deste efeito. Os ensaios clínicos não evidenciaram efeito hepatotóxico para o abacavir. Além disso, no ser humano não se observou autoindução do metabolismo do abacavir ou indução do metabolismo de outros fármacos metabolizados pelo fígado.

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

Toxicidade reprodutiva

Em ensaios de toxicidade reprodutiva em animais, a lamivudina e o abacavir demonstraram atravessar a placenta.

A lamivudina não foi teratogénica nos estudos animais, no entanto, demonstrou causar um aumento de mortes embrionárias precoces no coelho a exposições sistémicas relativamente baixas, comparáveis às atingidas no ser humano. Este efeito não se observou no rato, mesmo a exposição sistémica muito elevada.

O abacavir demonstrou toxicidade no desenvolvimento embrionário e fetal no rato, mas não no coelho. Estes achados 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 e a lamivudina não têm efeito na fertilidade masculina ou feminina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico
Sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Polissorbato 80
Laca de alumínio amarelo sunset FCF (E110)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Blisters de Alu-Alu e Frascos de HDPE - O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Blisters de PVC/PVDC-Alu - Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 10, 30, 60, 90 e 100 comprimidos revestidos por película acondicionados em blister de Alu-Alu ou de PVC/PVDC-Alu.

Frascos de HDPE contendo 10, 30, 60, 90, 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de 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

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO