Abacavir e Lamivudina
Comprimidos, USP
600mg/300mg

DESTAQUES DAS INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Prescription only medicine-List I

Estes destaques não incluem todas as informações necessárias para usar os ABACAVIR E LAMIVUDINA COMPRIMIDOS com segurança e eficácia. Veja as informações de prescrição completas para ABACAVIR e LAMIVUDINA COMPRIMIDOS:
ABACAVIR e LAMIVUDINA comprimidos, para uso oral
Aprovação Inicial nos EUA: 2004

AVISO: REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE e EXACERBAÇÕES DA HEPATITE B
Veja as informações de prescrição completas para consultar a caixa de aviso completa.
Reações de Hipersensibilidade
- **Ocorreram reações de hipersensibilidade graves e por vezes fatais com produtos contendo abacavir. (5.1)**
- **A hipersensibilidade ao abacavir é uma síndrome clínica multiorgânica. (5.1)**
- **Pacientes portadores do alelo HLA-B*5701 correm maior risco de apresentar uma reação de hipersensibilidade ao abacavir. (5.1)**
- **Abacavir e lamivudina comprimidos são contraindicados em pacientes com reação de hipersensibilidade prévia ao abacavir e em pacientes HLA-B*5701 positivos. (4)**
- **Assim que existem suspeitas de reações de hipersensibilidade interromper abacavir e lamivudina comprimidos. Independentemente do status HLA-B*5701, interromper permanentemente abacavir e lamivudina comprimidos caso não seja possível descartar a hipersensibilidade, mesmo quando forem possíveis outros diagnósticos. (5.1)**
- **Após uma reação de hipersensibilidade a abacavir e lamivudina comprimidos, NUNCA reiniciar o tratamento com abacavir e lamivudina comprimidos ou qualquer outro produto que contenha abacavir. (5.1)**

Exacerbações da Hepatite B
- **Foram relatadas exacerbações agudas graves de hepatite B em pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) e que interromperam o uso de lamivudina, um componente de abacavir e lamivudina comprimidos. Monitorar de perto a função hepática nesses pacientes e, se apropriado, iniciar o tratamento anti-hepatite B. (5.2)**

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES RECENTES
Posologia e Administração, Não Recomendado Devido à Falta de Ajuste de Dosagem (2.4) 12/2021

INDICAÇÕES E USO
Abacavir e lamivudina comprimidos, uma combinação de abacavir e lamivudina, ambos análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa do HIV-1, são indicados em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV-1. (1)

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO
- Antes de iniciar o tratamento com abacavir e lamivudina comprimidos, realizar o rastreio do alelo HLA-B*5701, uma vez que abacavir e lamivudina comprimidos contém abacavir. (2.1)
- Adultos: Um comprimido por via oral uma vez ao dia. (2.2)
- Pacientes pediátricos com peso mínimo de 25 kg: Um comprimido por dia. (2.3)
- Sendo que abacavir e lamivudina comprimido é um comprimido de dose fixa e não pode ser ajustado, abacavir e lamivudina comprimidos não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 ml por minuto ou em pacientes com disfunção hepática. (2.4, 4)

FORMAS E POTÊNCIA DE DOSAGEM
Comprimidos: 600 mg de abacavir e 300 mg de lamivudina. (3)

CONTRAINDICAÇÕES
- Presença do alelo HLA-B*5701. (4)
- Reação de hipersensibilidade prévia ao abacavir ou lamivudina. (4)
- Disfunção hepática moderada ou grave. (4, 8.7)

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- Foram relatadas acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com o uso de análogos de nucleosídeos. (5.3)
- Foi relatada síndrome de reconstituição imune em pacientes tratados com terapia antirretroviral combinada. (5.4)

REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas mais comumente relatadas de intensidade pelo menos moderada (incidência maior que 5%) em um estudo clínico em adultos com HIV-1 foram hipersensibilidade ao medicamento, insônia, depressão/humor deprimido, cefaleia/migrânea, fadiga/mal-estar, tontura/vertigem, náusea e diarreia. (6.1)
Para relatar as SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS, entre em contato com a Hetero Labs Limited pelo telefone 1-866-495-1995 ou com a FDA pelo telefone 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- Metadona: Pode ser necessário aumentar a dose de metadona em um pequeno número de pacientes. (7.1)
- Sorbitol: A coadministração de lamivudina e sorbitol pode diminuir as concentrações de lamivudina; quando possível, evitar a coadministração crônica. (7.2)
- Riociguate: Pode ser necessário reduzir a dose de riociguate. (7.3)

USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS
- Lactação: Mulheres infectadas pelo HIV devem ser instruídas a não amamentar devido ao potencial de transmissão do HIV. (8.2)

Para INFORMAÇÕES DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE e Guia de Medicação vide o 17.

Revisão: 01/2022

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO COMPLETAS: CONTEÚDOS*
AVISO: REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE e EXACERBAÇÕES DA HEPATITE B

1 INDICAÇÕES E USO
2 POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO
2.1 Rastreio do Alelo HLA-B*5701 Antes de Iniciar o Tratamento com Abacavir e Lamivudina Comprimidos
2.2 Dosagem Recomendada para Pacientes Adultos
2.3 Dosagem Recomendada para Pacientes Pediátricos
2.4 Não Recomendado Devido à Falta de Ajuste de Dosagem
3 FORMAS E POTÊNCIA DE DOSAGEM
4 CONTRAINDICAÇÕES
5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
5.1 Reações de Hipersensibilidade
5.2 Pacientes com Coinfecção pelo Vírus da Hepatite B
5.3 Acidose Láctica e Hepatomegalia Grave com Esteatose
5.4 Síndrome de Reconstituição Imune
5.5 Infarto do Miocárdio
6 REAÇÕES ADVERSAS
6.1 Experiência dos Ensaios Clínicos em Indivíduos Adultos
6.2 Experiência dos Ensaios Clínicos em Indivíduos Pediátricos
6.3 Experiência Pós-comercialização
7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
7.1 Metadona
7.2 Sorbitol
7.3 Riociguate
8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS
8.1 Gravidez
8.2 Lactação
8.4 Uso Pediátrico
8.5 Uso Geriátrico
8.6 Pacientes com Comprometimento da Função Renal
8.7 Pacientes com Comprometimento da Função Hepática
10 SUPERDOSAGEM
11 DESCRIÇÃO
12 FARMACOLOGIA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de Ação
12.3 Farmacocinética
12.4 Microbiologia
13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA
13.1 Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade
13.2 Toxicologia ou Farmacologia Animal
14 ESTUDOS CLÍNICOS
14.1 Adultos
14.2 Indivíduos Pediátricos
16 COMO É FORNECIDO/ARMAZENAMENTO E MANUSEIO
17 INFORMAÇÕES DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

*As seções ou subseções omitidas das informações de prescrição completas não estão listadas.

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO COMPLETAS

AVISO: REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE e EXACERBAÇÕES DA HEPATITE B

Reações de Hipersensibilidade
As reações de hipersensibilidade graves e por vezes fatais, com envolvimento de múltiplos órgãos, ocorreram com abacavir, um componente de abacavir e lamivudina comprimido. Pacientes portadores do alelo HLA-B*5701 apresentam maior risco de reação de hipersensibilidade ao abacavir; embora tenham ocorrido reações de hipersensibilidade em pacientes não portadores do alelo HLA-B*5701 *[vide Advertências e Precauções (5.1)]*.
Abacavir e lamivudina comprimidos são contraindicados em pacientes com reação de hipersensibilidade prévia ao abacavir e em pacientes HLA-B*5701 positivos *[vide Contraindicações (4), Advertências e Precauções (5.1)]*.. Todos os pacientes devem ser rastreados para o alelo HLA-B*5701 antes de iniciar o tratamento com abacavir e lamivudina comprimidos ou reiniciar o tratamento com abacavir e lamivudina comprimidos, a menos que os pacientes tenham uma avaliação do alelo HLA-B*5701 previamente documentada. Interromper imediatamente abacavir e lamivudina comprimidos caso exista suspeita de reação de hipersensibilidade, independentemente do status HLA-B*5701 e mesmo quando forem possíveis outros diagnósticos. *[vide Contraindicações (4), Advertências e Precauções (5.1)]*.
Após uma reação de hipersensibilidade a abacavir e lamivudina comprimidos, NUNCA reiniciar o tratamento com abacavir e lamivudina comprimidos ou qualquer outro produto que contenha abacavir porque podem ocorrer sintomas mais graves, inclusive a morte, dentro de horas. Reações graves semelhantes também ocorreram raramente após a reintrodução de produtos contendo abacavir em pacientes sem histórico de hipersensibilidade ao abacavir. *[vide Advertências e Precauções (5.1)]*.
Exacerbações da Hepatite B
Foram relatadas exacerbações agudas graves da hepatite B em pacientes que
coinfectados com o vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) e que interromperam o uso de lamivudina, um componente de abacavir e lamivudina comprimidos. A função hepática deve ser monitorada de perto com acompanhamento clínico e laboratorial por pelo menos vários meses nos pacientes que suspendem abacavir e lamivudina comprimidos e têm coinfecção por HIV-1 e VHB. Caso seja apropriado, pode ser necessário iniciar a terapêutica anti-hepatite B *[vide Advertências e Precauções (5.2)*].

1 INDICAÇÕES E USO
Abacavir e lamivudina comprimidos, em combinação com outros agentes antirretrovirais, são indicados para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1).

2 POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO
2.1 Rastreio do Alelo HLA-B*5701 Antes de Iniciar o Tratamento com Abacavir e Lamivudina Comprimidos
Rastrear o alelo HLA-B*5701 antes de iniciar a terapia com abacavir e lamivudina comprimidos *[vide Caixa de Alerta, Advertências e Precauções (5.1)]*.
2.2 Dosagem Recomendada para Pacientes Adultos
A dosagem recomendada de abacavir e lamivudina comprimidos para adultos é de um comprimido administrado por via oral uma vez ao dia, em combinação com outros agentes antirretrovirais, com ou sem alimentos.
2.3 Dosagem Recomendada para Pacientes Pediátricos
A dose oral recomendada de abacavir e lamivudina para pacientes pediátricos com peso mínimo de 25 kg é de um comprimido por dia em combinação com outros agentes antirretrovirais *[vide Estudos Clínicos (14.2)]*. Antes de prescrever abacavir e lamivudina comprimidos, os pacientes pediátricos devem ser avaliados quanto à capacidade de engolir comprimidos.
2.4 Não Recomendado Devido à Falta de Ajuste de Dosagem
Uma vez que abacavir e a lamivudina são comprimidos de dose fixa e não a dose não pode ser ajustada, abacavir e lamivudina comprimidos não são recomendados para:
- pacientes com depuração de creatinina menor que 30 ml por minuto *[vide Uso em Populações Específicas (8.6)]*.
- pacientes com disfunção hepática leve. Abacavir e lamivudina comprimidos são contraindicados em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave *[vide Contraindicações (4), Uso em Populações Específicas (8.7)]*.

Pode considerar-se o uso de EPIVIR (lamivudina) solução oral ou comprimidos e ZIAGEN (abacavir) solução oral.

3 FORMAS E POTÊNCIA DE DOSAGEM

Abacavir e lamivudina comprimidos, USP, contêm 600 mg de abacavir sob a forma de sulfato de abacavir USP e 300 mg de lamivudina USP. Os comprimidos são revestidos por película, biconvexos, de cor laranja, em forma de cápsula modificada, gravados com 'H' em um lado e 'A1' no outro lado.

4 CONTRAINDICAÇÕES

Abacavir e lamivudina comprimidos são contraindicados em pacientes:
- que apresentam o alelo HLA-B*5701 *[vide Advertências e Precauções (5.1)]*.
- com reação de hipersensibilidade prévia ao abacavir *[vide Advertências e Precauções (5.1)]* ou à lamivudina.
- com disfunção hepática moderada ou grave *[vide Uso em Populações Específicas (8.7)]*.

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
5.1 Reações de Hipersensibilidade
Ocorreram com abacavir, um componente de abacavir e lamivudina comprimido, reações de hipersensibilidade graves e por vezes fatais. Essas reações de hipersensibilidade incluíram falência de múltiplos órgãos e anafilaxia e ocorreram tipicamente nas primeiras 6 semanas de tratamento com abacavir (o tempo médio para o início foi de 9 dias); embora as reações de hipersensibilidade ao abacavir tenham ocorrido a qualquer momento durante o tratamento *[vide Reações Adversas (6.1)]*. Pacientes portadores do alelo HLA-B*5701 apresentam maior risco de reação de hipersensibilidade ao abacavir; embora tenham ocorrido reações de hipersensibilidade em pacientes não portadores do alelo HLA-B*5701. Foi relatada hipersensibilidade ao abacavir em aproximadamente 206 (8%) de 2.670 pacientes em 9 ensaios clínicos com produtos contendo abacavir onde não foi realizado o rastreio de HLA-B*5701. A incidência de suspeitas de reações de hipersensibilidade em ensaios clínicos foi de 1% quando se excluíram os indivíduos portadores do alelo HLA-B*5701. Em qualquer paciente tratado com abacavir, o diagnóstico clínico de reação de hipersensibilidade deve permanecer como base para a tomada de decisão clínica.

Devido ao potencial de reações de hipersensibilidade graves, sérias e possivelmente fatais com abacavir:
- Todos os pacientes devem ser rastreados para o alelo HLA-B*5701 antes de iniciar o tratamento com abacavir e lamivudina ou reiniciar o tratamento com abacavir e lamivudina, a menos que os pacientes tenham uma avaliação do alelo HLA-B*5701 previamente documentada.
- Abacavir e lamivudina são contraindicados em pacientes com reação de hipersensibilidade prévia ao abacavir e em pacientes HLA-B*5701 positivos.
- Antes de iniciar o tratamento com abacavir e lamivudina, revise o historial médico para verificar se apresenta exposição prévia a qualquer produto que contenha abacavir. NUNCA reiniciar o abacavir e lamivudina comprimidos ou qualquer outro produto que contenha abacavir após uma reação de hipersensibilidade, independentemente do status HLA-B*5701.
- Para reduzir o risco de uma reação de hipersensibilidade potencialmente fatal, independentemente do status HLA-B*5701, interromper o uso de abacavir e lamivudina imediatamente caso exista suspeita de uma reação de hipersensibilidade, mesmo quando sejam possíveis outros diagnósticos (p.e., doenças respiratórias de início agudo, como pneumonia, bronquite, faringite ou gripe; gastroenterite; ou reações a outros medicamentos).
- Caso não seja possível descartar uma reação de hipersensibilidade, não reiniciar o tratamento com abacavir e lamivudina ou quaisquer outros produtos que contenham abacavir, pois os sintomas mais graves, que podem incluir hipotensão com risco de vida e morte, podem ocorrer dentro de horas.
- Se uma reação de hipersensibilidade for descartada, os pacientes podem reiniciar o abacavir e a lamivudina. Raramente, os pacientes que interromperam o tratamento com abacavir por outros motivos além dos sintomas de hipersensibilidade também apresentaram reações fatais poucas horas após reiniciar o tratamento com abacavir.
  Portanto, a reintrodução de abacavir e lamivudina ou qualquer outro produto contendo abacavir é recomendada somente se o atendimento médico puder ser facilmente acessado.
- Com cada nova prescrição ou recarga deve ser dispensado um Guia de Medicação e um Cartão de Alerta que forneçam informações sobre o reconhecimento de reações de hipersensibilidade .

5.2 Pacientes com Coinfecção pelo Vírus da Hepatite B
Exacerbações da Hepatite Após o Tratamento
Ocorreram evidências clínicas e laboratoriais de exacerbações de hepatite após a descontinuação da lamivudina. Veja as informações de prescrição completas do EPIVIR (lamivudina). Os pacientes devem ser monitorados de perto com acompanhamento clínico e laboratorial por pelo menos vários meses após a interrupção do tratamento.

Surgimento de VHB Resistente à Lamivudina
A segurança e a eficácia da lamivudina não foram estabelecidas para o tratamento da hepatite B crônica em indivíduos duplamente infectados com HIV-1 e VHB. O surgimento de variantes do vírus da hepatite B associadas à resistência à lamivudina foi relatado em indivíduos infectados pelo HIV-1 que receberam regimes antirretrovirais contendo lamivudina na presença de infecção concomitante pelo vírus da hepatite B. Veja as informações de prescrição completas do EPIVIR (lamivudina).

5.3 Acidose Láctica e Hepatomegalia Grave com Esteatose
Foram relatadas acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com o uso de análogos de nucleosídeos, incluindo abacavir e lamivudina. A maioria desses casos ocorreu em mulheres. O sexo feminino e a obesidade podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose em pacientes tratados com análogos de nucleosídeos antirretrovirais. Veja as informações de prescrição completas de ZIAGEN (abacavir) e de EPIVIR (lamivudina). O tratamento com abacavir e lamivudina deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolva achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada, os quais podem incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de aumentos acentuadas das transaminases.

5.4 Síndrome de Reconstituição Imune
Foi relatada síndrome de reconstituição imune em pacientes tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo abacavir e lamivudina. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, os pacientes cujos sistemas imunológicos respondem podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou tuberculose), o que pode exigir avaliação e tratamento adicionais.

Também foram relatados casos de doenças autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) no contexto da reconstituição imune; no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

5.5 Infarto do Miocárdio
Vários estudos prospectivos, observacionais e epidemiológicos relataram uma associação entre o uso de abacavir e o risco de infarto do miocárdio (IM). As metanálises de ensaios clínicos randomizados e controlados não observaram risco excessivo de IM em indivíduos tratados com abacavir em comparação aos indivíduos controle. Até o momento, não existe nenhum mecanismo biológico estabelecido para explicar o potencial aumento do risco. No total, os dados disponíveis dos estudos observacionais e dos ensaios clínicos controlados mostram inconsistências; portanto, as evidências de uma relação causal entre o tratamento com abacavir e o risco de IM são inconclusivas.
Como precaução, o risco subjacente de doença cardíaca coronariana deve ser considerado ao prescrever os tratamentos antirretrovirais, incluindo abacavir, e devem ser tomadas medidas para minimizar todos os fatores de risco modificáveis (p.e., hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo).

6 REAÇÕES ADVERSAS
As seguintes reações adversas são discutidas em outras seções da rotulagem:
- Reações de hipersensibilidade graves e por vezes fatais *[vide Caixa de Alerta, Advertências e Precauções (5.1)]*.
- Exacerbações da hepatite B *[vide Caixa de Alerta, Advertências e Precauções (5.2)]*.
- Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose *[vide Advertências e Precauções (5.3)]*.
- Síndrome de reconstituição imune *[vide Advertências e Precauções (5.4)]*.
- Infarto do Miocárdio *[vide Advertências e Precauções (5.5)]*.

6.1 Experiência dos Ensaios Clínicos em Indivíduos Adultos
Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Reações de Hipersensibilidade Graves e Fatais Associadas ao Abacavir
Nos ensaios clínicos, ocorreram com abacavir, um componente de abacavir e lamivudina comprimido, reações de hipersensibilidade graves e por vezes fatais *[vide Caixa de Alerta, Advertências e Precauções (5.1)]*.Essas reações foram caracterizadas por 2 ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: (1) febre; (2) erupção cutânea; (3) sintomas gastrointestinais (incluindo náusea, vômito, diarreia ou dor abdominal); (4) sintomas constitucionais (incluindo mal-estar generalizado, fadiga ou dor); (5) sintomas respiratórios (incluindo dispneia, tosse ou faringite). Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir incluem febre e/ou erupção cutânea como parte da síndrome.

Outros sinais e sintomas incluem letargia, cefaleia, mialgia, edema, artralgia e parestesia. Anafilaxia, insuficiência hepática, insuficiência renal, hipotensão, síndrome do desconforto respiratório do adulto, insuficiência respiratória, miólise e morte ocorreram em associação com essas reações de hipersensibilidade. Os achados físicos incluíram linfadenopatia, lesões na membrana mucosa (conjuntivite e ulcerações na boca) e erupção cutânea maculopapular ou urticariforme (embora alguns pacientes apresentassem outros tipos de erupção cutânea e outros não apresentassem erupção cutânea). Ocorreram relatos de eritema multiforme. Asa anomalias laboratoriais incluíram elevações da bioquímica hepática, elevação da creatina fosfoquinase, elevação da creatinina, linfopenia e achados anormais na radiografia de tórax (predominantemente infiltrados, que eram localizados).

Reações Adversas Adicionais com o Uso de Abacavir e Lamivudina
Adultos Virgens de Tratamento: As reações adversas clínicas emergentes do tratamento (classificadas pelo investigador como moderadas ou graves) com frequência maior ou igual a 5% durante a terapia com ZIAGEN 600 mg uma vez ao dia ou ZIAGEN 300 mg duas vezes ao dia, ambos em combinação com lamivudina 300 mg uma vez ao dia e efavirenz 600 mg uma vez ao dia, estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações Adversas Emergentes do Tratamento (Todas as Causalidades) de Intensidade Pelo Menos Moderada (Graus 2 a 4, Maior ou Igual a 5% de Frequência) em Adultos Virgens de Tratamento (CNA30021) durante 48 Semanas de Tratamento

Evento Adverso	ZIAGEN 600 mg q.d. mais EPIVIR mais Efavirenz (n = 384)	ZIAGEN 300 mg b.i.d. mais EPIVIR mais Efavirenz (n = 386)
Hipersensibilidade a medicamentos[a,b]	9%	7%
Insônia	7%	9%
Depressão/Humor depressivo	7%	7%
Cefaleia/migrânea	7%	6%
Fadiga/Mal-estar	6%	8%
Tonturas/Vertigens	6%	6%
Náuseas	5%	6%
Diarreia[a]	5%	6%
Erupção Cutânea	5%	5%
Pirexia	5%	3%
Dor abdominal/gastrite	4%	5%
Sonhos anormais	4%	5%
Ansiedade	3%	5%

[a] Os indivíduos que receberam ZIAGEN 600 mg uma vez ao dia apresentaram uma incidência significativamente maior de reações de hipersensibilidade ao medicamento graves e de diarreia grave em comparação com os indivíduos que receberam ZIAGEN 300 mg duas vezes ao dia. Cinco por cento (5%) dos indivíduos que receberam ZIAGEN 600 mg uma vez ao dia apresentaram reações graves de hipersensibilidade ao medicamento, em comparação com 2% dos indivíduos que receberam ZIAGEN 300 mg duas vezes ao dia. Dois por cento (2%) dos indivíduos que receberam ZIAGEN 600 mg uma vez ao dia apresentaram diarreia grave, enquanto nenhum dos indivíduos que receberam ZIAGEN 300 mg duas vezes ao dia apresentou esse evento.
[b] O CNA30024 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado no qual 649 adultos infectados pelo HIV-1, virgens de tratamento, foram randomizados e receberam ZIAGEN (300 mg duas vezes ao dia), EPIVIR (150 mg duas vezes ao dia) e efavirenz (600 mg uma vez ao dia); ou zidovudina (300 mg duas vezes ao dia), EPIVIR (150 mg duas vezes ao dia) e efavirenz (600 mg uma vez ao dia). O CNA30024 utilizou a verificação duplo-cega de suspeitas de reações de hipersensibilidade. Durante a parte cega do estudo, a suspeita de hipersensibilidade ao abacavir foi relatada pelos pesquisadores em 9% dos 324 indivíduos no grupo do abacavir e em 3% dos 325 indivíduos no grupo da zidovudina.

Anomalias Laboratoriais: As anomalias laboratoriais observadas nos ensaios clínicos com ZIAGEN foram anemia, neutropenia, anomalias nos testes de função hepática e elevações de CPK, glicemia e triglicerídeos. As anomalias laboratoriais adicionais observadas nos ensaios clínicos de EPIVIR foram trombocitopenia e níveis elevados de bilirrubina, amilase e lipase.

As frequências de anomalias laboratoriais emergentes do tratamento foram comparáveis entre os grupos de tratamento no CNA30021.

Outros Eventos Adversos: Além das reações adversas listadas acima, outros eventos adversos observados no programa de acesso expandido para abacavir foram pancreatite e aumento de GGT.

6.2 Experiência dos Ensaios Clínicos em Indivíduos Pediátricos

A segurança da administração de abacavir e lamivudina uma vez ao dia em comparação com a administração de duas vezes ao dia, administrados como produtos únicos ou como abacavir e lamivudina, foi avaliada no estudo ARROW (n = 336). A avaliação de segurança primária no estudo ARROW (COL105677) foi baseada em eventos adversos de Grau 3 e Grau 4. A frequência de eventos adversos de Grau 3 e 4 foi semelhante entre os indivíduos randomizados para dosagem uma vez ao dia em comparação com os indivíduos randomizados para dosagem duas vezes ao dia. Um evento de hepatite de Grau 4 na coorte de administração uma vez ao dia foi considerado como causalidade incerta pelo investigador e todos os outros eventos adversos de Grau 3 ou 4 foram considerados não relacionados pelo investigador. Não foram identificados problemas de segurança adicionais em indivíduos pediátricos que receberam abacavir e lamivudina uma vez ao dia, em comparação aos dados históricos em adultos *[vide Reações Adversas (6.1)]*.

6.3 Experiência Pós-comercialização
Foram identificadas as reações adversas que se seguem durante o uso pós-comercialização. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Abacavir
Cardiovascular: Infarto do miocárdio.

Cutânea: Foram relatadas suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) em pacientes recebendo abacavir principalmente em combinação com medicamentos conhecidos por estarem associados à SSJ e NET, respectivamente. Devido à sobreposição de sinais e sintomas clínicos entre hipersensibilidade ao abacavir e SSJ e NET, e à possibilidade de sensibilidade a múltiplos medicamentos em alguns pacientes, o abacavir deve ser descontinuado e não reiniciado nesses casos. Também ocorreram relatos de eritema multiforme com o uso de abacavir *[vide Reações Adversas (6.1)]*.

Abacavir e Lamivudina
Corpo como um Todo: Redistribuição/acúmulo de gordura corporal.
Digestivo: Estomatite.
Endócrino e Metabólico: Hiperglicemia.
Geral: Fraqueza.
Sanguíneo e Linfático: Anemia aplástica, anemia (incluindo aplasia pura de células vermelhas e anemias graves que progridem com terapia), linfadenopatia, esplenomegalia.
Hepático: Acidose láctica e esteatose hepática *[vide Advertências e Precauções (5.3)]*, exacerbações da hepatite B após tratamento *[vide Advertências e Precauções (5.2)]*.
Hipersensibilidade: Reações de sensibilização (incluindo anafilaxia), urticária.
Musculoesquelético: Fraqueza muscular, elevação da creatinina fosfoquinase (CPK), rabdomiólise.
Nervoso: Parestesia, neuropatia periférica, convulsões.
Respiratório: Sons respiratórios anormais/chiado.
Cutânea: Alopecia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
1.1 Metadona
Num ensaio com 11 indivíduos infetados pelo HIV-1 a receberem terapêutica de manutenção com metadona com 600 mg de ZIAGEN duas vezes por dia (o dobro da dose atualmente recomendada), a depuração oral da metadona aumentou *[vide Farmacologia Clínica (12.3)]*. Essa alteração não resultará em modificação da dose de metadona na maioria dos pacientes; no entanto, pode ser necessário um aumento da dose de metadona em um pequeno número de pacientes.
7.2 Sorbitol
A coadministração de doses únicas de lamivudina e sorbitol resultou em uma redução dependente da dose de sorbitol nas exposições à lamivudina. Sempre que possível, evitar o uso de medicamentos contendo sorbitol com medicamentos contendo lamivudina *[vide Farmacologia Clínica (12.3)]*.

7.3 Riociguate
A coadministração com abacavir/dolutegravir/lamivudina em dose fixa resultou em aumento da exposição ao riociguate, o que pode aumentar o risco de reações adversas ao riociguate *[vide Farmacologia Clínica (12.3)]*. Pode ser necessário reduzir a dose de riociguate. Consulte as informações de prescrição completas de ADEMPAS (riociguate).

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS
8.1 Gravidez
Registro de Exposição à Gravidez
Existe um registro de exposição à gravidez que monitora os resultados da gravidez em mulheres expostas ao abacavir e à lamivudina durante a gravidez. Os prestadores de cuidados de saúde são incentivados a registrar os pacientes ligando para o Registro de Gravidez Antirretroviral (APR) em 1-800-258-4263.

Resumo do Risco
Os dados disponíveis do APR não mostram nenhuma diferença no risco geral de defeitos congênitos para abacavir ou lamivudina em comparação com a taxa de base para defeitos congênitos de 2,7% na população de referência do *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program* (MACDP) *(vide Dados)*. O APR usa o MACDP como população de referência dos EUA para defeitos congênitos na população em geral. O MACDP avalia mulheres e bebês de uma área geográfica limitada e não inclui resultados de nascimentos ocorridos com menos de 20 semanas de gestação. A taxa de aborto espontâneo não é relatada na APR. A taxa estimada de aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas na população geral dos EUA é de 15% a 20%. O risco de antecedentes de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo na população indicada é desconhecido.

Nos estudos de reprodução animal, a administração oral de abacavir em fêmeas de rato gestantes durante a organogênese resultou em malformações fetais e outras toxicidades embrionárias e fetais em exposições 35 vezes superiores à exposição humana (AUC) na dose clínica diária recomendada. Entretanto, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento após a administração oral de abacavir em fêmeas de coelho gestantes durante a organogênese, em exposições aproximadamente 9 vezes à exposição humana (AUC) na dose clínica recomendada. A administração oral de lamivudina a fêmeas de coelho gestantes durante a organogênese resultou em letalidade embrionária em exposições sistêmicas (AUC) semelhantes à dose clínica recomendada; no entanto, não foi observado efeito adverso no desenvolvimento com a administração oral de lamivudina a fêmeas de rato gestantes durante a organogênese em concentrações plasmáticas ($C_{máx}$) 35 vezes a dose clínica recomendada *(vide Dados)*.

Dados
Dados em Seres Humanos: Abacavir: Com base em relatórios prospectivos para o APR de exposições ao abacavir durante a gravidez resultando em natos-vivos (incluindo mais de 1.300 expostos no primeiro trimestre e mais de 1.300 expostos no segundo/terceiro trimestre), não se observou diferença entre o risco geral de defeitos congênitos para o abacavir em comparação com a taxa de defeitos congênitos de base de 2,7% na população de referência dos EUA do MACDP. A prevalência de defeitos em natos-vivos foi de 3,2% (IC de 95%: 2,3% a 4,3%) após exposição no primeiro trimestre a regimes contendo abacavir e 2,9% (IC de 95%: 2,1% a 4,0%) após exposição no segundo/terceiro trimestre a regimes contendo abacavir.

Foi demonstrado que o abacavir atravessa a placenta e as concentrações no plasma neonatal ao nascer foram essencialmente iguais às do plasma materno no parto *[vide Farmacologia Clínica (12.3)]*.
Lamivudina: Com base em relatórios prospectivos para o APR de exposições ao lamivudina durante a gravidez resultando em natos-vivos (incluindo mais de 5.300 expostos no primeiro trimestre e mais de 7.400 expostos no segundo/terceiro trimestre), não se observou diferença entre o risco geral de defeitos congênitos para a lamivudina em comparação com a taxa de defeitos congênitos de base de 2,7% na população de referência dos EUA do MACDP. A prevalência de defeitos em natos-vivos foi de 3,1% (IC de 95%: 2,7% a 3,6%) após exposição no primeiro trimestre a regimes contendo lamivudina e 2,9% (IC de 95%: 2,5% a 3,3%) após exposição no segundo/terceiro trimestre a regimes contendo lamivudina.

A farmacocinética da lamivudina foi estudada em mulheres grávidas durante 2 ensaios clínicos conduzidos em África do Sul. Os ensaios avaliaram a farmacocinética em 16 mulheres com 36 semanas de gestação usando 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia com zidovudina, 10 mulheres com 38 semanas de gestação usando 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia com zidovudina e 10 mulheres com 38 semanas de gestação usando 300 mg de lamivudina duas vezes ao dia sem outros antirretrovirais. Esses ensaios não foram projetados ou desenvolvidos para fornecer informações sobre a eficácia. As concentrações de lamivudina foram geralmente semelhantes nas amostras de soro materno, neonatal e do cordão umbilical. Em um subconjunto de indivíduos, foram colhidas amostras de líquido amniótico após a ruptura natural das membranas e confirmaram que a lamivudina atravessa a placenta em seres humanos. Com base nos dados limitados no parto, as concentrações medianas (intervalo) de lamivudina no líquido amniótico foram 3,9 (1,2 a 12,8) vezes maiores em comparação com a concentração sérica materna pareada (n = 8).

Dados em Animais:: Abacavir: O abacavir foi administrado por via oral a fêmeas de rato gestantes (nas doses de 100, 300 e 1.000 mg por kg por dia) e coelhas (nas doses de 125, 350 ou 700 mg por kg por dia) durante a organogênese (nos dias de gestação 6 a 17 e 6 a 20, respectivamente). Foram observadas malformações fetais (aumento da incidência de anasarca fetal e malformações esqueléticas) ou toxicidade do desenvolvimento (diminuição do peso corporal fetal e do comprimento cabeça-nádega) em ratos em doses até 1.000 mg por kg por dia, resultando em exposições aproximadamente 35 vezes maiores que a exposição humana (AUC) na dose diária recomendada. Não foram observados efeitos no desenvolvimento em ratos com 100 mg por kg por dia, resultando em exposições (AUC) 3,5 vezes a exposição humana na dose diária recomendada. Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário-fetal inicial conduzido em ratos (em doses de 60, 160 ou 500 mg por kg por dia), as toxicidades embrionárias e fetais (aumento de reabsorções, diminuição do peso corporal fetal) ou toxicidades para a prole (aumento da incidência de natimortos e redução do peso corporal) ocorreram em doses até 500 mg por kg por dia. Não foram observados efeitos no desenvolvimento em ratos com 60 mg por kg por dia, resultando em exposições (AUC) aproximadamente 4 vezes da exposição humana na dose diária recomendada. Os estudos em fêmeas de rato gestantes demonstraram que o abacavir é transferido para o feto através da placenta. Em fêmeas de coelho gestantes, não ocorreram toxicidades no desenvolvimento nem aumentos nas malformações fetais até a dose mais alta avaliada, resultando em exposições (AUC) aproximadamente 9 vezes a exposição humana na dose recomendada.

Lamivudina: A lamivudina foi administrada por via oral a fêmeas de rato gestantes (nas doses de 90, 600 e 4.000 mg por kg por dia) e coelhas (nas doses de 90, 300 e 1.000 mg por kg por dia e nas doses de 15, 40 e 90 mg por kg por dia) durante a organogênese (nos dias de gestação 7 a 16 [rato] e 8 a 20 [coelho]). Não foram observadas evidências de malformações fetais devido à lamivudina em ratos e coelhos em doses que produzissem concentrações plasmáticas (Cmáx.) aproximadamente 35 vezes superiores à exposição humana na dose diária recomendada. As evidências de letalidade embrionária precoce foram observadas em coelhos a exposições sistêmicas (AUC) semelhantes às observadas em humanos, mas não houve indicação desse efeito em ratos com concentrações plasmáticas (Cmáx.) 35 vezes superiores à exposição humana na dose diária recomendada. Os estudos em fêmeas de rato gestantes demonstraram que a lamivudina é transferida para o feto através da placenta. No estudo de fertilidade/desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a lamivudina foi administrada por via oral em doses de 180, 900 e 4.000 mg por kg por dia, desde antes do acasalamento até o 20º dia pós-natal. No estudo, o desenvolvimento da prole, incluindo fertilidade e desempenho reprodutivo, não foram afetados pela administração materna de lamivudina.

8.2 Lactação
Resumo do Risco
Os Centro de Controle e Prevenção de Doenças recomenda que as mães infectadas pelo HIV-1 nos Estados Unidos não amamentem os seus bebês para evitar o risco de transmissão pós-natal da infecção pelo HIV-1. Abacavir e lamivudina estão presentes no leite materno humano. Não existem informações sobre os efeitos do abacavir e da lamivudina em lactentes ou sobre os efeitos do medicamento na produção de leite. Devido ao potencial de (1) transmissão do HIV-1 (em bebês HIV-negativos), (2) desenvolvimento de resistência viral (em bebês HIV-positivos) e (3) reações adversas em bebês amamentados semelhantes às observadas em adultos, instruir as mães a não amamentar se estiverem recebendo abacavir e lamivudina.

8.4 Uso Pediátrico
As recomendações de dosagem nesta população são baseadas na segurança e eficácia estabelecidas em um ensaio controlado usando a combinação de EPIVIR e ZIAGEN ou abacavir e lamivudina. *[vide Posologia e Administração (2.3), Reações Adversas (6.2), Estudos Clínicos (14.2)]*.
Em pacientes pediátricos com peso inferior a 25 kg, recomenda-se o uso de abacavir e lamivudina como produtos únicos de forma a administrar a dosagem apropriada.

8.5 Uso Geriátrico
Os ensaios clínicos de abacavir e lamivudina não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens. Em geral, deve-se ter cautela na administração de abacavir e lamivudina em pacientes idosos, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa. *[vide Posologia e Administração (2.4), Uso em Populações Específicas (8.6, 8.7)]*.

8.6 Pacientes com Comprometimento da Função Renal
Abacavir e lamivudina não são recomendados para pacientes com depuração de creatinina menor que 30 ml por minuto porque abacavir e lamivudina são uma combinação de dose fixa e a dosagem dos componentes individuais não pode ser ajustada. Se for necessária uma redução da dose de lamivudina, um componente do abacavir e lamivudina, para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 ml por minuto, devem ser usados os componentes individuais *[vide Farmacologia Clínica (12.3)]*.

Pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 49 ml por minuto recebendo abacavir e lamivudina podem apresentar uma exposição à lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 vezes maior do que pacientes com depuração de creatinina ≥50 ml por minuto. Não existem dados de segurança de ensaios clínicos randomizados e controlados comparando abacavir e lamivudina aos componentes individuais em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 49 ml por minuto que receberam a dose ajustada de lamivudina. Nos ensaios originais de registro de lamivudina em combinação com zidovudina, as exposições mais elevadas à lamivudina foram associadas a taxas mais elevadas de toxicidades hematológicas (neutropenia e anemia), embora as descontinuações devido à neutropenia ou anemia tenham ocorrido em < 1% dos indivíduos. Pacientes com depuração de creatinina sustentada entre 30 e 49 ml por minuto que recebem abacavir e lamivudina devem ser monitorados quanto a toxicidades hematológicas. Caso ocorra neutropenia ou anemia nova ou agravada, recomenda-se o ajuste da dose de lamivudina, conforme as informações de prescrição da lamivudina. Se o ajuste da dose de lamivudina for indicado, o abacavir e a lamivudina devem ser descontinuados e os componentes individuais devem ser usados para construir o regime de tratamento.

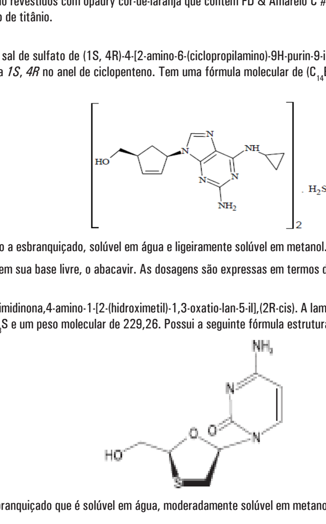
8.7 Pacientes com Comprometimento da Função Hepática
Abacavir e lamivudina são uma combinação de dose fixa e a dosagem dos componentes individuais não pode ser ajustada. Se for necessária uma redução da dose de abacavir, um componente do abacavir e lamivudina, para pacientes com disfunção hepática ligeira (Classe A de Child-Pugh), devem ser utilizados os componentes individuais [vide Farmacologia Clínica (12.3)].
A segurança, eficácia e propriedades farmacocinéticas do abacavir não foram estabelecidas em pacientes com disfunção hepática moderada (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh); portanto, abacavir e lamivudina são contraindicados nesses pacientes. *[vide Contraindicações (4)]*.

10 SUPERDOSAGEM
Não existe tratamento específico conhecido para superdosagem com abacavir e lamivudina. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado e o tratamento de suporte padrão deve ser aplicado conforme necessário.

Abacavir: Não se sabe se o abacavir pode ser removido por diálise peritoneal ou hemodiálise.
Lamivudina: Como uma quantidade insignificante de lamivudina foi removida por meio de hemodiálise (4 horas), de diálise peritoneal ambulatorial contínua e de diálise peritoneal automatizada, não se sabe se a hemodiálise contínua proporcionaria benefício clínico em um evento de superdosagem de lamivudina.

11 DESCRIÇÃO
Abacavir e Lamivudina Comprimidos, USP
Abacavir e Lamivudina comprimidos, USP, contêm os 2 análogos de nucleosídeos sintéticos que se seguem: sulfato de abacavir USP (ZIAGEN, também um componente do TRIZIVIR) e lamivudina USP (também conhecido como EPIVIR ou 3TC) com atividade inibitória contra o HIV-1.
Abacavir e Lamivudina comprimidos, USP, são para administração oral. Cada comprimido revestido por película cor-de-laranja contém 600 mg de abacavir sob a forma de sulfato de abacavir USP e 300 mg de lamivudina USP. Os ingredientes inativos são dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, celulose microcristalina e amidoglicolato sódico. Os comprimidos são revestidos com opadry cor-de-laranja que contém FD & Amarelo C #6/Laca de Alumínio Amarelo Pôr-do-sol FCF, hipromelose, polietilenoglicol, polissorbato 80 e dióxido de titânio.

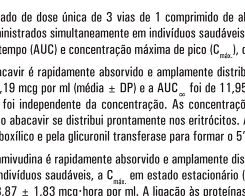
Sulfato de abacavir
O nome químico do sulfato de abacavir é sal de sulfato de (1S, 4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (2:1). O sulfato de abacavir é o enantiômero com configuração absoluta *1S, 4R* no anel de ciclopenteno. Tem uma fórmula molecular de $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$ e um peso molecular de 670,74. Possui a seguinte fórmula estrutural:



O sulfato de abacavir USP é um pó branco a esbranquiçado, solúvel em água e ligeiramente solúvel em metanol.

In vivo, o sulfato de abacavir se dissocia em sua base livre, o abacavir. As dosagens são expressas em termos de abacavir.

Lamivudina
O nome químico da lamivudina é 2(1H)-pirimidinona,4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatio-lan-5-il],(2R-cis). A lamivudina também é designada de (-)-2'-desoxi-3'-tiacitidina. Tem uma fórmula molecular de $C_8H_{11}N_3O_3S$ e um peso molecular de 229,26. Possui a seguinte fórmula estrutural:



Lamivudina USP é um sólido branco a esbranquiçado que é solúvel em água, moderadamente solúvel em metanol e ligeiramente solúvel em etanol.

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Ação
Abacavir e lamivudina são agentes antirretrovirais com atividade contra o HIV-1 *[vide Microbiologia (12.4)]*.
12.3 Farmacocinética
Farmacocinética em Adultos
Em um estudo de biodisponibilidade cruzado de dose única de 3 vias de 1 comprimido de abacavir e lamivudina versus 2 comprimidos de ZIAGEN (2 x 300 mg) e 2 comprimidos de EPIVIR (2 x 150 mg) administrados simultaneamente em indivíduos saudáveis (n = 25), não houve diferença na extensão da absorção, medida pela área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) e concentração máxima de pico ($C_{máx.}$), de cada componente.

Abacavir: Após administração oral, o abacavir é rapidamente absorvido e amplamente distribuído. Após administração oral de uma dose única de 600 mg de abacavir em 20 indivíduos, a $C_{máx.}$ foi de 4,26 ± 1,19 mcg por ml (média ± DP) e a AUC_{∞} foi de 11,95 ± 2,51 mcg•hora por ml. A ligação do abacavir às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 50% e foi independente da concentração. As concentrações totais de radioatividade relacionada ao medicamento no sangue e no plasma são idênticas, demonstrando que o abacavir se distribui prontamente nos eritrócitos. As principais vias de eliminação do abacavir são o metabolismo pela álcool desidrogenase para formar o ácido 5'-carboxílico e pela glicuronil transferase para formar o 5'-glicuronídeo.

Lamivudina: Após administração oral, a lamivudina é rapidamente absorvida e amplamente distribuída. Após administração oral de doses múltiplas de lamivudina de 300 mg uma vez ao dia durante 7 dias a 60 indivíduos saudáveis, a $C_{máx.}$ em estado estacionário ($C_{máx.ss}$) foi de 2,04 ± 0,54 mcg por ml (média ± DP) e a AUC de 24 horas em estado estacionário ($AUC_{24,ss}$) foi de 8,87 ± 1,83 mcg•hora por ml. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa. Aproximadamente 70% de uma dose intravenosa de lamivudina é recuperada como fármaco inalterado na urina. O metabolismo da lamivudina é uma via secundária de eliminação. Em seres humanos, o único metabólito conhecido é o metabólito trans-sulfóxido (aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas).

Em seres humanos, o abacavir e a lamivudina não são metabolizados significativamente pelas enzimas do citocromo P450 (CYP).

As propriedades farmacocinéticas do abacavir e da lamivudina em indivíduos em jejum estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros Farmacocinéticos[a] para Abacavir e Lamivudina em Adultos

Parâmetro	Abacavir		Lamivudina	
Biodisponibilidade oral (%)	86 ± 25	n = 6	86 ± 16	n = 12
Volume de distribuição aparente (l/kg)	0,86 ± 0,15	n = 6	1,3 ± 0,4	n = 20
Depuração sistêmica (l/h/kg)	0,80 ± 0,24	n = 6	0,33 ± 0,06	n = 20
Depuração renal (l/h/kg)	0,007 ± 0,008	n = 6	0,22 ± 0,06	n = 20
Meia-vida de eliminação (h)	1,45 ± 0,32	n = 20	13 a 19[b]	

[a] Dados apresentados como média ± desvio padrão, exceto quando indicado.
[b] Intervalo aproximado.

Efeito dos Alimentos na Absorção de Abacavir e Lamivudina
Abacavir e lamivudina podem ser administrados com ou sem alimentos. A administração com uma refeição rica em gordura em um ensaio de biodisponibilidade de dose única não resultou em nenhuma alteração na AUC_{last}, AUC_{∞} e $C_{máx.}$ para a lamivudina. Os alimentos não alteraram a extensão da exposição sistêmica ao abacavir (AUC_{∞}), mas a taxa de absorção ($C_{máx.}$) diminuiu aproximadamente 24% em comparação com o estado de jejum (n = 25). Esses resultados são semelhantes aos de estudos anteriores sobre o efeito dos alimentos em abacavir e lamivudina comprimidos administrados separadamente.

Populações Específicas

Pacientes com Disfunção Renal: A farmacocinética do componente individual lamivudina do abacavir e lamivudina foi avaliada em pacientes com disfunção renal (consulte as informações de prescrição dos EUA para o componente individual lamivudina).

Pacientes com Disfunção Hepática: A farmacocinética para os componentes individuais de abacavir e lamivudina foi avaliada em pacientes com graus variados de disfunção hepática (consulte as informações de prescrição do EUA para os componentes individuais abacavir e lamivudina).

Mulheres Grávidas: Abacavir: A farmacocinética do abacavir foi estudada em 25 mulheres grávidas recebendo abacavir 300 mg duas vezes ao dia durante o último trimestre da gravidez. A exposição ao abacavir (AUC) durante a gravidez foi semelhante à do pós-parto e dos controles históricos não grávidas infectadas pelo HIV. Consistente com a difusão passiva do abacavir através da placenta, as concentrações de abacavir em amostras de plasma do cordão umbilical neonatal no nascimento foram essencialmente iguais às do plasma materno no parto.

Lamivudina: A farmacocinética da lamivudina foi estudada em 36 mulheres grávidas durante 2 ensaios clínicos conduzidos em África do Sul. A farmacocinética da lamivudina em mulheres grávidas foi semelhante à observada em adultas não grávidas e em mulheres no pós-parto. As concentrações de lamivudina foram geralmente semelhantes nas amostras de soro materno, neonatal e do cordão umbilical.
Pacientes Pediátricos: Abacavir e Lamivudina: Os dados farmacocinéticos do abacavir e da lamivudina após a administração de abacavir e lamivudina em indivíduos pediátricos com peso igual ou superior a 25 kg são limitados. As recomendações de dosagem nesta população são baseadas na segurança e eficácia estabelecidas em um ensaio controlado usando a combinação de EPIVIR e ZIAGEN ou abacavir e lamivudina. Consulte o EPIVIR e o ZIAGEN USPI para obter informações farmacocinéticas sobre os produtos individuais em pacientes pediátricos *[vide Posologia e Administração (2.3), Reações Adversas (6.2), Estudos Clínicos (14.2)]*.

Pacientes Geriátricos: A farmacocinética do abacavir e da lamivudina não foi estudada em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Pacientes do Sexo Masculino e Feminino: Não existem diferenças de sexo significativas ou clinicamente relevantes na farmacocinética dos componentes individuais (abacavir ou lamivudina) com base nas informações disponíveis que foram analisadas para cada um dos componentes individuais.

Grupos Raciais: Não existem diferenças étnicas significativas ou clinicamente relevantes na farmacocinética dos componentes individuais (abacavir ou lamivudina) com base nas informações disponíveis que foram analisadas para cada um dos componentes individuais.

Estudos de Interações Medicamentosas
As interações medicamentosas descritas são baseadas em ensaios conduzidos com abacavir ou lamivudina como entidades únicas; não foram conduzidos ensaios de interações medicamentosas com abacavir e lamivudina.

Efeito do Abacavir e da Lamivudina na Farmacocinética de Outros Agentes: Os estudos *in vitro* demonstraram que o abacavir tem potencial para inibir o CYP1A1 e potencial limitado para inibir o metabolismo mediado pelo CYP3A4. A lamivudina não inibe nem induz o CYP3A4. Abacavir e lamivudina não inibem ou induzem outras enzimas CYP (como CYP2C9 ou CYP2D6). Baseado nos resultados *in vitro* do estudo, não se espera que o abacavir e a lamivudina em exposições terapêuticas afetem a farmacocinética de medicamentos que são substratos dos seguintes transportadores: polipeptídio transportador de ânions orgânicos (OATP)1B1/3, proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) ou glicoproteína P (P-gp), transportador de cátions orgânicos (OCT)1, OCT2, OCT3 (somente lamivudina) ou proteína de extrusão tóxica e multidrogas (MATE)1 e MATE2-K.

Riociguate: Foi relatado que a coadministração de uma dose única de riociguate (0,5 mg) a indivíduos infectados pelo HIV-1 recebendo dose fixa de abacavir/dolutegravir/lamivudina aumenta a $AUC_{(\infty)}$ do riociguate em comparação com a $AUC_{(\infty)}$ do riociguate relatada em indivíduos saudáveis devido à inibição do CYP1A1 pelo abacavir. A magnitude exata do aumento da exposição ao riociguate não foi totalmente caracterizada com base nas descobertas de dois estudos *[vide Interações Medicamentosas (7.3)]*.

Efeito dos Outros Agentes na Farmacocinética de Abacavir ou Lamivudina: O abacavir e a lamivudina não são metabolizados significativamente pelas enzimas CYP; portanto, não se espera que os inibidores ou indutores das enzimas CYP afetem suas concentrações. *In vitro*, o abacavir não é um substrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, proteína 2 associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP2) ou MRP4; portanto, não se espera que os medicamentos que modulam esses transportadores afetem as concentrações plasmáticas de abacavir. *In vitro*, o abacavir é um substrato da BCRP e da P-gp; contudo, considerando a sua biodisponibilidade absoluta (83%), é improvável que os moduladores desses transportadores resultem num impacto clinicamente relevante nas concentrações de abacavir.

In vitro, a lamivudina é um substrato de MATE1, MATE2-K e OCT2. Foi demonstrado que o trimetoprima (um inibidor desses transportadores de medicamentos) aumenta as concentrações plasmáticas de lamivudina. Essa interação não é considerada clinicamente significativa, pois não é necessário ajuste da dose de lamivudina.

A lamivudina é um substrato da P-gp e do BCRP; contudo, considerando a sua biodisponibilidade absoluta (87%), é improvável que esses transportadores desempenhem um papel significativo na absorção da lamivudina. Portanto, é improvável que a coadministração de medicamentos inibidores desses transportadores de efluxo afete a disposição e a eliminação da lamivudina.

Abacavir: Lamivudina e/ou Zidovudina: Quinze indivíduos infectados pelo HIV-1 foram incluídos em um estudo de interação medicamentosa de desenho cruzado, avaliando doses únicas de abacavir (600 mg), lamivudina (150 mg) e zidovudina (300 mg) isoladamente ou em combinação. A análise não demonstrou alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do abacavir com a adição de lamivudina ou zidovudina ou a combinação de lamivudina e zidovudina. A exposição à lamivudina (diminuição da AUC em 15%) e à zidovudina (aumento da AUC em 10%) não apresentou alterações clinicamente relevantes com o abacavir concomitante.

Lamivudina: Zidovudina: Não foram observadas alterações clinicamente significativas na farmacocinética da lamivudina ou zidovudina em 12 indivíduos adultos assintomáticos infectados pelo HIV-1 que receberam uma dose única de zidovudina (200 mg) em combinação com doses múltiplas de lamivudina (300 mg a cada 12 h).

Outras Interações
Etanol: O abacavir não tem efeito sobre as propriedades farmacocinéticas do etanol. O etanol diminui a eliminação do abacavir, causando um aumento na exposição geral.

Interferon Alfa: Não ocorreu interação farmacocinética significativa entre lamivudina e interferon alfa em um estudo com 19 indivíduos saudáveis do sexo masculino.

Metadona: Num ensaio com 11 indivíduos infetados pelo HIV-1 a receberem terapêutica de manutenção com metadona (40 mg e 90 mg por dia) com 600 mg de ZIAGEN duas vezes por dia (o dobro da dose atualmente recomendada), a depuração oral da metadona aumentou 22% (IC de 90%: 6% a 42%) *[vide Interações Medicamentosas (7)]*.A adição de metadona não tem efeito clinicamente significativo nas propriedades farmacocinéticas do abacavir.

Ribavirina: Os dados in vitro indicam que a ribavirina reduz a fosforilação da lamivudina, estavudina e zidovudina. No entanto, não se observaram interações farmacocinéticas (p.e., concentrações plasmáticas ou concentrações intracelulares de metabólitos ativos trifosforilados) ou farmacodinâmicas (p.e., perda da supressão viral do HIV-1/VHC) quando ribavirina e lamivudina (n = 18), estavudina (n = 10) ou zidovudina (n = 6) foram coadministradas como parte de um regime de múltiplos fármacos a indivíduos coinfectados pelo HIV-1/VHC.

Sorbitol (Excipiente): Soluções de lamivudina e sorbitol foram coadministradas a 16 indivíduos adultos saudáveis em um estudo cruzado, aberto, de sequência randomizada e de 4 períodos. Cada indivíduo recebeu uma dose única de 300 mg de solução oral de lamivudina isoladamente ou coadministrada com uma dose única de 3,2 gramas, 10,2 gramas ou 13,4 gramas de sorbitol em solução. A coadministração de lamivudina com sorbitol resultou em reduções dependentes da dose de 20%, 39% e 44% na $AUC_{(0 a 24)}$; 14%, 32% e 36% na $AUC_{(\infty)}$; e 28%, 52% e 55% na $C_{máx.}$ de lamivudina, respectivamente.

Os efeitos de outros medicamentos coadministrados sobre o abacavir ou a lamivudina são apresentados na Tabela 3.
Tabela 3. Efeitos dos Medicamentos Coadministrados sobre o Abacavir e a Lamivudina

Medicamentos Coadministrados e Doses	Medicamentos e Doses	n	Concentrações de Abacavir ou Lamivudina		Concentrações do Fármaco Coadministrado
			AUC	Variabilidade	
Etanol 0,7 g/kg	Abacavir Isolado 600 mg	24	↑41%	IC de 90%: 35% a 48%	↔[a]
Nelfinavir 750 mg a cada 8 h x 7 a 10 dias	Lamivudina Isolada 600 mg	11	↑10%	IC de 95%: 1% a 20%	↔
Trimetoprima 160 mg/Sulfametoxazol 800 mg diariamente x 5 dias	Lamivudina Isolada 300 mg	14	↑43%	IC de 90%: 32% a 55%	↔

↑ = Aumento; ↔ = Sem alteração significativa; AUC = Área sob a curva de concentração versus tempo; IC = Intervalo de confiança.
[a] A interação medicamentosa foi avaliada apenas em homens.

12.4 Microbiologia
Mecanismo de Ação
Abacavir: Abacavir é um análogo nucleosídeo sintético carbocíclico. O abacavir é convertido por enzimas celulares no metabólito ativo, trifosfato de carbovir (CBV-TP), um análogo da desoxiguanosina-5'-trifosfato (dGTP). O CBV-TP inibe a atividade da transcriptase reversa (RT) do HIV-1 tanto pela competição com o substrato natural dGTP quanto pela sua incorporação no DNA viral.

Lamivudina: Lamivudina é um análogo de nucleosídeo sintético. Intracelularmente, a lamivudina é fosforilada em seu metabólito ativo 5'-trifosfato, o trifosfato de lamivudina (3TC-TP). O principal modo de ação do 3TC-TP é a inibição da RT via terminação da cadeia de DNA após a incorporação do análogo de nucleotídeo.

Atividade Antiviral
Abacavir: A atividade antiviral do abacavir contra o HIV-1 foi avaliada em várias linhagens celulares, incluindo monócitos/macrófagos primários e células mononucleares do sangue periférico (PBMCs). Os valores de CE_{50} variaram de 3.700 a 5.800 nM (1 nM = 0,28 ng por ml) e 70 a 1.000 nM contra o $HIV\text{-}1_{IIIB}$ e $HIV\text{-}1_{BaL}$, respectivamente, e o valor da média de CE_{50} foi de 260 ± 180 nM contra 8 isolados clínicos. A mediana dos valores de CE_{50} de abacavir foram 344 nM (intervalo: 14,8 a 676 nM), 16,9 nM (intervalo: 5,9 a 27,9 nM), 8,1 nM (intervalo: 1,5 a 16,7 nM), 356 nM (intervalo: 35,7 a 396 nM), 105 nM (intervalo: 28,1 a 168 nM), 47,6 nM (intervalo: 5,2 a 200 nM), 51,4 nM (intervalo: 7,1 a 177 nM) e 282 nM (intervalo: 22,4 a 598 nM) contra os vírus do subtipo AG e do grupo O do HIV-1 (n = 3, exceto n = 2 para o subtipo B), respectivamente. Os valores de CE_{50} contra isolados de HIV-2 (n = 4) variaram de 24 a 490 nM.

Lamivudina: A atividade antiviral da lamivudina contra o HIV-1 foi avaliada em várias linhagens celulares, incluindo monócitos e PBMCs, usando ensaios de suscetibilidade padrão. Os valores de CE_{50} estavam na faixa de 3 a 15.000 nM (1 nM = 0,23 ng por ml). A mediana dos valores de CE_{50} de lamivudina foram 60 nM (intervalo: 20 a 70 nM), 35 nM (intervalo: 30 a 40 nM), 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM), 20 nM (intervalo: 3 a 40 nM), 30 nM (intervalo: 1 a 60 nM), 30 nM (intervalo: 20 a 70 nM), 30 nM (intervalo: 3 a 70 nM) e 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM) contra os vírus do grupo AG e do grupo O do HIV-1 (n = 3, exceto n = 2 para o clado B), respectivamente. Os valores de CE_{50} contra isolados de HIV-2 (n = 4) variaram de 3 a 120 nM em PBMCs. A ribavirina (50.000 nM) usada no tratamento da infecção crônica pelo VHC diminuiu a atividade anti-HIV-1 da lamivudina em 3,5 vezes nas células MT-4.

A combinação de abacavir e lamivudina demonstrou atividade antiviral em cultura de células contra isolados não subtipo B e isolados de HIV-2 com atividade antiviral equivalente à dos isolados de subtipo B. Nem o abacavir nem a lamivudina foram antagônicos a todos os agentes anti-HIV testados. Veja as informações de prescrição completas de ZIAGEN (abacavir) e de EPIVIR (lamivudina). A ribavirina, usada no tratamento da infecção pelo VHC, diminuiu a potência anti-HIV-1 do abacavir/lamivudina de forma reprodutível em 2 a 6 vezes na cultura de células.

Resistência
Foram selecionados em cultura de células Isolados de HIV-1 com suscetibilidade reduzida à combinação de abacavir e lamivudina com substituições de aminoácidos K65R, L74V, Y115F e M184V/I surgindo na RT do HIV-1. As substituições de M184V ou I resultaram em alta resistência à lamivudina e uma redução de aproximadamente 2 vezes na suscetibilidade ao abacavir. As substituições K65R, L74M ou Y115F por M184V ou I conferiram uma redução de 7 a 8 vezes na suscetibilidade ao abacavir, e foram necessárias combinações de três substituições para conferir uma redução de mais de 8 vezes na suscetibilidade.

Resistência Cruzada
Foi observada resistência cruzada entre nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs). A combinação de abacavir/lamivudina demonstrou menor suscetibilidade a vírus com uma substituição K65R com ou sem uma substituição M184V/I, vírus com L74V mais a substituição M184V/I e vírus com substituições de mutação de análogo da timidina (TAMs: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219E/R/H/Q/N) mais M184V. Um número crescente de TAMs está associado a uma redução progressiva na suscetibilidade ao abacavir.

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Carcinogenicidade
Abacavir: O abacavir foi administrado por via oral em 3 níveis de dosagem para grupos separados de camundongos e ratos em estudos de carcinogenicidade de 2 anos. Os resultados mostraram um aumento na incidência de tumores malignos e não malignos. Os tumores malignos ocorreram na glândula prepucial dos machos e na glândula clitoriana das fêmeas de ambas as espécies, e no fígado de fêmeas de rato. Além disso, os tumores não malignos também ocorreram no fígado e na glândula tireoide de fêmeas de rato. Essas observações foram constatadas em exposições sistêmicas na faixa de 6 a 32 vezes a exposição humana na dose recomendada de 600 mg.

Lamivudina: Os estudos de carcinogenicidade de longa duração com lamivudina em camundongos e ratos não mostraram evidências de potencial carcinogênico em exposições de até 10 vezes (camundongos) e 58 vezes (ratos) as exposições humanas na dose recomendada de 300 mg.

Mutagenicidade
Abacavir: O abacavir induziu aberrações cromossômicas tanto na presença quanto na ausência de ativação metabólica num estudo citogenético *in vitro* em linfócitos humanos. O abacavir foi mutagênico na ausência de ativação metabólica, embora não tenha sido mutagênico na presença de ativação metabólica em um ensaio de linfoma de camundongo L5178Y. O abacavir foi clastogênico em homens e não clastogênico em mulheres num estudo *in vivo* de ensaio de micronúcleo de medula óssea de camundongo. O abacavir não foi mutagênico em ensaios de mutagenicidade bacteriana na presença e ausência de ativação metabólica.

Lamivudina: A lamivudina foi mutagênica em um ensaio de linfoma de camundongo L5178Y e clastogênica em um ensaio citogenético usando linfócitos humanos cultivados. A lamivudina não foi mutagênica em um ensaio de mutagenicidade microbiana, em um ensaio *in vitro* de transformação celular, em um teste de micronúcleo em ratos, em um ensaio citogenético de medula óssea em ratos e em um ensaio para síntese não programada de DNA em fígado de ratos.

Comprometimento da Fertilidade
Abacavir: O abacavir não afetou a fertilidade masculina ou feminina em ratos em uma dose associada a exposições (AUC) aproximadamente 3,3 vezes (machos) ou 4,1 vezes (fêmeas) aquelas em humanos na dose clinicamente recomendada.
Lamivudina: A lamivudina não afetou a fertilidade masculina ou feminina em ratos em doses de até 4.000 mg por kg por dia, associada a concentrações aproximadamente 42 vezes (machos) ou 63 vezes (fêmeas) maiores que as concentrações ($C_{máx.}$) em humanos na dose de 300 mg.

13.2 Toxicologia ou Farmacologia Animal
Foi observada degeneração miocárdica em camundongos e ratos após administração de abacavir por 2 anos. As exposições sistêmicas foram equivalentes a 7 a 24 vezes a exposição sistêmica esperada em humanos na dose de 600 mg. A relevância clínica deste achado não foi determinada.

14 ESTUDOS CLÍNICOS
14.1 Adultos
Um comprimido de abacavir e lamivudina administrado uma vez ao dia é um regime alternativo aos comprimidos de EPIVIR 300 mg uma vez ao dia mais comprimidos de ZIAGEN 2 x 300 mg uma vez ao dia como um componente da terapia antirretroviral.

O seguinte estudo foi conduzido com os componentes individuais de abacavir e lamivudina.

Adultos Virgens de Tratamento
O CNA30021 foi um estudo internacional, multicêntrico, duplo-cego e controlado, no qual 770 adultos infectados pelo HIV-1, virgens de tratamento, foram randomizados e receberam ZIAGEN 600 mg uma vez ao dia ou ZIAGEN 300 mg duas vezes ao dia, ambos em combinação com EPIVIR 300 mg uma vez ao dia e efavirenz 600 mg uma vez ao dia. A duração do tratamento duplo-cego foi de pelo menos 48 semanas. Os participantes do estudo tinham uma idade média de 37 anos; eram homens (81%), brancos (54%), negros (27%) e hispânicos americanos (15%). A contagem média de células CD4+ basal foi de 262 células por mm^3 (intervalo: 21 a 918 células por mm^3) e a mediana de RNA de HIV-1 plasmático basal foi de 4,89 log_{10} cópias por ml (intervalo: 2,60 a 6,99 log_{10} cópias por ml).

Os resultados do tratamento randomizado são fornecidos na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados do Tratamento Randomizado até a Semana 48 (CNA30021)

Resultado	ZIAGEN 600 mg q.d. mais EPIVIR mais Efavirenz (n = 384)	ZIAGEN 300 mg b.i.d. mais EPIVIR mais Efavirenz (n = 386)
Respondente[a]	64% (71%)	65% (72%)
Falha virológica[b]	11% (5%)	11% (5%)
Descontinuado devido a reações adversas	13%	11%
Descontinuado devido a outros motivos[c]	11%	11%

[a] Os indivíduos atingiram e mantiveram o RNA de HIV-1 confirmado inferior a 50 cópias por ml (menos de 400 cópias por ml) até a Semana 48 (teste padrão Roche AMPLICOR Ultrasensitive HIV-1 MONITOR versão 1.0).
[b] Inclui rebote viral, falha em atingir menos de 50 cópias por ml confirmadas (menos de 400 cópias por ml) até a Semana 48 e resposta de carga viral insuficiente.
[c] Inclui consentimento retirado, perda de acompanhamento, violações de protocolo, progressão clínica e outros.

Após 48 semanas de tratamento, o aumento médio da contagem de células CD4+ em relação ao valor basal foi de 188 células por mm^3 no grupo que recebeu ZIAGEN 600 mg uma vez ao dia e 200 células por mm^3 no grupo que recebeu ZIAGEN 300 mg duas vezes ao dia. Até a Semana 48, 6 indivíduos (2%) no grupo que recebeu ZIAGEN 600 mg uma vez ao dia (4 eventos de classificação C do CDC e 2 mortes) e 10 indivíduos (3%) no grupo que recebeu ZIAGEN 300 mg duas vezes ao dia (7 eventos de classificação C do CDC e 3 mortes) apresentaram progressão clínica da doença. Nenhuma das mortes foi atribuída aos medicamentos em estudo.

14.2 Indivíduos Pediátricos
O ARROW (COL105677) foi um estudo multicêntrico, randomizado, de 5 anos de duração, que avaliou múltiplos aspectos do tratamento clínico da infecção pelo HIV-1 em indivíduos pediátricos. Os indivíduos infectados pelo HIV-1, virgens de tratamento, com idades entre 3 meses e 17 anos, foram inscritos e tratados com um regime de primeira linha contendo abacavir e lamivudina, administrados duas vezes ao dia, de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde. Após um mínimo de 36 semanas de tratamento, os indivíduos tiveram a opção de participar na Randomização 3 do estudo ARROW, comparando a segurança e a eficácia da administração de abacavir e lamivudina uma vez ao dia com a administração duas vezes ao dia, em combinação com um terceiro medicamento antirretroviral, por mais 96 semanas. A supressão viral não foi um requisito para participação inicial na Randomização 3. No início do estudo da Randomização 3 (após um mínimo de 36 semanas de tratamento duas vezes ao dia), 75% dos indivíduos na coorte duas vezes ao dia apresentaram supressão viral, em comparação com 71% dos indivíduos na coorte uma vez ao dia.

Dos 1.206 indivíduos originais do ARROW, 669 participaram na Randomização 3. Os indivíduos randomizados para receber uma dose única diária (n = 336) e que pesavam pelo menos 25 kg receberam abacavir 600 mg e lamivudina 300 mg, como entidades únicas ou como abacavir e lamivudina.

As proporções de indivíduos com RNA do HIV-1 menor que 80 cópias por ml ao longo de 96 semanas são mostradas na Tabela 5. As diferenças entre as respostas virais nos dois braços de tratamento foram comparáveis em relação às características basais de sexo e idade.
Tabela 5. Resultado Viral do Tratamento Randomizado na Semana 96[a] (ARROW Randomização 3)

Resultado	Abacavir mais Lamivudina Duas Vezes ao Dia Dosagem (n = 333)	Dosagem de Abacavir mais Lamivudina Uma Vez ao Dia (n = 336)
RNA de HIV-1 < 80 cópias/ml[b]	70%	67%
RNA do HIV-1 ≥80 cópias/ml[c]	28%	31%
Sem dados virais		
Interrompido devido a evento adverso ou morte	1%	< 1%
Estudo interrompido por outros motivos[d]	0%	< 1%
Dados ausentes durante a janela, mas em estudo	1%	1%

[a] As análises foram baseadas nos últimos dados de carga viral observados dentro da janela da Semana 96.
[b] A diferença de risco (IC de 95%) da taxa de resposta é de -2,4% (-9% a 5%) na Semana 96.
[c] Inclui indivíduos que descontinuaram devido à falta ou perda de eficácia ou por outros motivos que não um evento adverso ou morte, e tiveram um valor de carga viral maior ou igual a 80 cópias por ml, ou indivíduos que tiveram uma mudança no regime de base que não foi permitida pelo protocolo.
[d] Outros incluem razões como retirada do consentimento, perda de acompanhamento etc. e o último RNA de HIV-1 disponível ser inferior a 80 cópias por ml (ou ausente).

16 COMO É FORNECIDO/ARMAZENAMENTO E MANUSEIO
Abacavir e Lamivudina estão disponíveis em comprimidos. Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de abacavir sob a forma de sulfato de abacavir USP e 300 mg de lamivudina USP. Abacavir e Lamivudina comprimidos, USP, são revestidos por película, biconvexos, de cor laranja, em forma de cápsula modificada, gravados com 'H' em um lado e 'A1' no outro lado. São acondicionados da seguinte forma:

Frascos com 30 comprimidos NDC 68554-5138-0

Conservar abaixo de 30ºC.

17 INFORMAÇÕES DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE
Aconselhe o paciente a ler a bula aprovada pela FDA (Guia de Medicação).

Reações de Hipersensibilidade
Informe os pacientes:
- que serão dispensados pelo farmacêutico um Guia de Medicação e Cartão de Alerta resumindo os sintomas da reação de hipersensibilidade ao abacavir e outras informações sobre o produto com cada nova prescrição e recarga de abacavir e lamivudina comprimidos e, instrua o paciente a ler sempre o Guia de Medicação e Cartão de Alerta para consultar qualquer informação nova que possa estar presente sobre abacavir e lamivudina comprimidos. O texto completo do Guia de Medicação está reimpresso no final deste documento.
- a ter consigo o Cartão de Alerta.
- como identificar uma reação de hipersensibilidade *[vide Advertências e Precauções (5.1), Guia de Medicação]*.
- que se desenvolverem sintomas consistentes com uma reação de hipersensibilidade, devem contatar o prestador de cuidados de saúde imediatamente para determinar se devem parar de tomar os abacavir e lamivudina comprimidos.
- que uma reação de hipersensibilidade pode piorar e levar à hospitalização ou morte se abacavir e lamivudina comprimidos não forem descontinuados imediatamente.
- não reiniciar o tratamento com abacavir e lamivudina comprimidos ou quaisquer outros produtos que contenham abacavir após uma reação de hipersensibilidade porque podem ocorrer mais sintomas graves dentro de horas que podem incluir hipotensão potencialmente fatal e morte.
- que se tiverem uma reação de hipersensibilidade, devem descartar quaisquer comprimidos de abacavir e lamivudina não utilizados para evitar reiniciar o abacavir.
- que uma reação de hipersensibilidade é geralmente reversível se for detectada prontamente e abacavir e lamivudina comprimidos for interrompido imediatamente.
- que se interromperam abacavir e lamivudina comprimidos por outros motivos que não sintomas de hipersensibilidade (p.e., aqueles que tiveram uma interrupção no fornecimento do medicamento), pode ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave ou fatal com a reintrodução do abacavir.
- não reiniciar abacavir e lamivudina comprimidos ou qualquer outro produto que contenha abacavir sem consulta médica e somente se o atendimento médico puder ser facilmente acessado pelo paciente ou outras pessoas.

Pacientes com Coinfecção pelo Vírus da Hepatite B
Informe os pacientes coinfectados com HIV-1 e VHB que o agravamento da doença hepática ocorreu em alguns casos quando o tratamento com lamivudina foi interrompido. Aconselhe os pacientes a comunicarem quaisquer alterações no regime com o seu médico *[vide Advertências e Precauções (5.2)]*.

Acidose Láctica/Hepatomegalia Grave com Esteatose
Informe os pacientes que foram relatadas acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose com o uso de análogos nucleosídeos e outros antirretrovirais. Aconselhe os pacientes a interromperem o uso abacavir e lamivudina comprimidos se desenvolverem sintomas clínicos sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada. *[vide Advertências e Precauções (5.3)]*.

Síndrome de Reconstituição Imune
Aconselhe os pacientes a informar imediatamente o prestador de cuidados de saúde sobre quaisquer sinais e sintomas de infecção, uma vez que pode ocorrer inflamação de uma infecção anterior logo após a terapia antirretroviral combinada, incluindo quando abacavir e lamivudina comprimidos é iniciado *[vide Advertências e Precauções (5.4)]*.

Registro de Gravidez
Avise as pacientes que existe um registro de exposição à gravidez que monitora os resultados da gravidez em mulheres expostas a abacavir e lamivudina comprimidos durante a gravidez *[vide Uso em Populações Específicas (8.1)]*.

Lactação
Instrua as mulheres com infecção pelo HIV-1 a não amamentar porque o HIV-1 pode ser transmitido ao bebê pelo leite materno *[vide Uso em Populações Específicas (8.2)]*.

Omissão de Dose
Instrua os pacientes que, caso esqueçam de tomar uma dose de abacavir e lamivudina comprimidos, tomem-na assim que se lembrarem. Aconselhe os pacientes a não duplicarem a dose seguinte ou tomar mais do que a dose prescrita *[vide Posologia e Administração (2)]*.

Disponibilidade do Guia de Medicação
Instrua os pacientes a ler o Guia de Medicação antes de iniciar o tratamento com abacavir e lamivudina comprimidos e a relê-lo sempre que a prescrição for renovada.
Instrua os pacientes a informarem seu médico ou farmacêutico se desenvolverem qualquer sintoma incomum ou se algum sintoma conhecido persistir ou piorar.

EPIVIR, TRIZIVIR e ZIAGEN são marcas comerciais de propriedade ou licenciadas para o grupo de empresas ViiV Healthcare.

As restantes marcadas referenciadas são marcas comerciais de propriedade ou licenciadas para os respectivos proprietários e não são propriedade ou licenciadas para a Hetero Labs Limited. Os fabricantes dessas marcas não são afiliados e não endossam a Hetero Labs Limited ou seus produtos.

Fabricado por:
HETERO LABS LIMITED
UNIT-V, TSIIC Formulation SEZ,
Polepally Village, Jadcherla Mandal,
Mahaboobnagar Dist., Telangana, India.

Revisão: 01/2022

GUIA DE MEDICAÇÃO
Abacavir e Lamivudina
(a bak' a vir / la miv' ue deen)
Comprimidos, USP

Qual é a informação mais importante que devo saber sobre abacavir e lamivudina comprimidos?
Abacavir e lamivudina comprimidos podem causar efeitos colaterais graves, incluindo:
- **Reações alérgicas graves (reação de hipersensibilidade)** potencialmente fatais ocorreram com abacavir e lamivudina comprimidos e outros produtos contendo abacavir. O risco dessa reação alérgica é muito maior se tiver uma variação genética chamada HLA-B*5701. O prestador de cuidados de saúde pode determinar com uma análise ao sangue se tem essa variação genética.

Se apresentar um sintoma de 2 ou mais dos seguintes grupos enquanto estiver tomando abacavir e lamivudina comprimidos, ligue para o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente para saber se deve parar de tomar abacavir e lamivudina comprimidos.

	Sintoma(s)
Grupo 1	**Febre**
Grupo 2	**Erupção cutânea**
Grupo 3	**Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal (na área do estômago)**
Grupo 4	**Sensação geral de mal-estar, cansaço extremo ou dores**
Grupo 5	**Falta de ar, tosse, dor de garganta**

É fornecida uma lista destes sintomas no Cartão de Alerta entregue pelo farmacêutico. **Tenha sempre este Cartão de Alerta consigo.**·
Se parar de tomar abacavir e lamivudina comprimidos devido a uma reação alérgica, nunca mais tome abacavir e lamivudina comprimidos ou qualquer outro medicamento que contenha abacavir (TRIUMEQ, TRIZIVIR ou ZIAGEN).
- Se tiver uma reação alérgica, descarte quaisquer comprimidos de abacavir e lamivudina não utilizados. Pergunte ao seu farmacêutico como descartar medicamentos corretamente.
- Se tomar abacavir e lamivudina comprimidos ou qualquer outro medicamento contendo abacavir novamente após ter tido uma reação alérgica, **dentro de horas** pode apresentar **sintomas de potencialmente fatais** os quais podem incluir **pressão arterial muito baixa ou morte**.
- Se parar de tomar abacavir e lamivudina comprimidos por qualquer outro motivo, mesmo que por alguns dias, e não for alérgico aos abacavir e lamivudina comprimidos, fale cm o seu prestador de cuidados de saúde antes de tomar novamente. Tomar novamente abacavir e lamivudina comprimidos pode causar uma reação alérgica grave ou potencialmente fatal, mesmo que nunca tenha tido uma reação alérgica anteriormente.

Se o prestador de cuidados de saúde informar que pode tomar abacavir e lamivudina comprimidos novamente, comece a tomar quando estiver próximo de assistência médica ou de pessoas que possam ligar para um médico, caso necessário.
- **Agravamento da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB).** Se tem infecção por VHB e toma abacavir e lamivudina comprimidos, sua infecção por VHB pode piorar (surto) caso interrompa a toma de abacavir e lamivudina comprimidos. Um "surto" ocorre quando a infecção pelo VHB retorna repentinamente de forma pior que a anterior.
  - Não fique sem comprimidos de abacavir e lamivudina. Recarregue sua receita ou fale com seu prestador de cuidados de saúde antes de terminar abacavir e lamivudina comprimidos.
  - Não pare de tomar abacavir e lamivudina comprimidos sem antes conversar com o seu prestador de cuidados de saúde.
  - Se parar de tomar abacavir e lamivudina comprimidos, seu prestador de cuidados de saúde precisará verificar sua saúde com frequência e realizar análises sanguíneas regularmente por vários meses para verificar a função hepática e monitorar a infecção por VHB. Pode ser necessário administrar um medicamento para tratar o VHB. Informe o prestador de cuidados de saúde sobre quaisquer sintomas novos ou incomuns que possa ter após a interrupção da toma de abacavir e lamivudina comprimidos.
- **VHB resistente.** Se tem o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e o VHB, o VHB pode mudar (sofrer mutação) durante o tratamento com abacavir e lamivudina comprimidos e se tornar mais difícil de tratar (resistente).

• **Para obter mais informações sobre os efeitos colaterais, consulte "Quais são os possíveis efeitos colaterais de abacavir e lamivudina comprimidos?"**
O que é abacavir e lamivudina comprimidos?
Abacavir e lamivudina comprimidos são medicamentos de receita médica usados com outros medicamentos contra o HIV-1 para tratar a infecção pelo HIV-1.
O HIV-1 é o vírus que causa a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).
Abacavir e lamivudina comprimidos contêm os medicamentos de receita médica abacavir e lamivudina.
Abacavir e lamivudina comprimidos não devem ser usados em crianças com peso inferior a 25 kg.
Não tome abacavir e lamivudina comprimidos se:
- tem um certo tipo de variação genética chamada de alelo HLA-B*5701. O prestador de cuidados de saúde fará o teste antes de prescrever o tratamento com abacavir e lamivudina comprimidos.
- é alérgico ao abacavir, lamivudina ou a qualquer um dos ingredientes de abacavir e lamivudina comprimidos. Veja o final deste Guia de Medicação para uma lista completa dos ingredientes de abacavir e lamivudina comprimidos.
- tem certos problemas de fígado.

Antes de tomar abacavir e lamivudina comprimidos, informe o prestador de cuidados de saúde sobre todas as suas condições médicas, incluindo se:
- fez o teste e sabem se tem ou não uma variação genética específica chamada HLA-B*5701.
- tem ou teve problemas de fígado, incluindo infecção pelo vírus da hepatite B ou C.
- tem problemas renais.
- tem problemas cardíacos, fuma ou tem doenças que aumentam o risco de doenças cardíacas, como pressão alta, colesterol alto ou diabetes.
- está grávida ou planeia engravidar.

Registro de Gravidez. Existe um registro de gravidez para mulheres que tomam medicamentos contra o HIV-1 durante a gravidez. O objetivo deste registro é coletar informações sobre a sua saúde e a do seu bebê. Converse com seu prestador de cuidados de saúde sobre como pode participar nesse registro.
- está amamentando ou planeja amamentar. **Não amamente se estiver a tomar abacavir e lamivudina comprimidos.**
  - Não deve amamentar se tiver HIV-1 devido ao risco de transmitir o HIV-1 para seu bebê.

Informe o prestador de cuidados de saúde sobre todos os medicamentos que toma, incluindo medicamentos com receita médica e de venda livre, vitaminas e suplementos à base de plantas.

Alguns medicamentos interagem com abacavir e lamivudina comprimidos. **Mantenha uma lista de seus medicamentos para mostrar ao prestador de cuidados de saúde e farmacêutico quando receber um novo medicamento.**
- Pode pedir ao seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico uma lista de medicamentos que interagem com abacavir e lamivudina comprimidos.
- **Não comece a tomar um novo medicamento sem informar o prestador de cuidados de saúde.** O prestador de cuidados de saúde consegue dizer se é seguro tomar abacavir e lamivudina comprimidos com outros medicamentos.

Como devo tomar abacavir e lamivudina comprimidos?
- **Tome abacavir e lamivudina comprimidos exatamente como indicado pelo prestador de cuidados de saúde.**
- Não altere a dose nem pare de tomar abacavir e lamivudina comprimidos sem falar com seu prestador de cuidados de saúde.
- Se esquecer de tomar uma dose de abacavir e lamivudina comprimidos, tome assim que se lembrar. Não tome duas doses ao mesmo tempo nem tome mais do que o indicado pelo seu prestador de cuidados de saúde.
- Fique sob os cuidados de um prestador de cuidados de saúde durante o tratamento com abacavir e lamivudina comprimidos.
- Abacavir e lamivudina comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.
- Informe o prestador de cuidados de saúde se a sua criança tiver dificuldade para engolir abacavir e lamivudina comprimidos.
- Não fique sem comprimidos de abacavir e lamivudina. O vírus no seu sangue pode aumentar e pode se tornar mais difícil de tratar. Quando o seu estoque começar a acabar, peça mais ao seu prestador de cuidados de saúde ou farmácia
- Se tomar mais abacavir e lamivudina comprimidos do que deveria, fale com o seu prestador de cuidados de saúde ou se dirija ao pronto-socorro do hospital mais próximo.

Quais são os possíveis efeitos colaterais de abacavir e lamivudina comprimidos?
- **Abacavir e lamivudina comprimidos podem causar efeitos colaterais graves, incluindo:**
- **Ver "Quais são as informações mais importantes que devo saber sobre abacavir e lamivudina comprimidos?"**
- **Demasiado ácido láctico no sangue (acidose láctica).** A acidose láctica é uma emergência médica grave que pode causar a morte. **Ligue para seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas, os quais podem ser sinais de acidose láctica:**
  - sentir-se muito fraco ou cansado
  - sentir frio, especialmente nos braços e pernas
  - dor muscular incomum (não normal)
  - sentir-se tonto ou com a cabeça leve
  - dificuldade em respirar
  - batimento cardíaco rápido ou irregular
  - dor de estômago com náuseas e vômitos

• **Problemas graves no fígado.** Em alguns casos, os problemas graves no fígado podem levar à morte. Seu fígado pode aumentar de tamanho (hepatomegalia) e pode desenvolver gordura no fígado (esteatose). **Ligue para seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se tiver algum dos seguintes sinais ou sintomas de problemas no fígado:**
  - sua pele ou a parte branca dos seus olhos fica amarela (icterícia)
  - perda de apetite por vários dias ou mais
  - náuseas
  - urina escura ou "cor de chá"
  - dor, desconforto ou sensibilidade no lado direito da área do estômago
  - fezes claras (evacuações)

Pode ter mais probabilidade de ter acidose láctica ou problemas no fígado graves se for mulher ou estiver com muito excesso de peso (obeso).
- Podem acontecer **alterações no seu sistema imunológico (Síndrome de Reconstituição Imune)** quando inicia a toma de medicamentos contra o HIV-1. Seu sistema imunológico pode ficar mais forte e começar a combater infecções que estiveram escondidas em seu corpo há muito tempo. Informe imediatamente o prestador de cuidados de saúde se começar a apresentar novos sintomas após iniciar a toma de abacavir e lamivudina comprimidos.
- **Ataque cardíaco.** Alguns medicamentos contra o HIV-1, incluindo abacavir e lamivudina comprimidos, podem aumentar o risco de ataque cardíaco.

Os efeitos colaterais mais comuns de abacavir e lamivudina comprimidos incluem:
- reações alérgicas
- cansaço ou fraqueza
- dificuldade em dormir
- tonturas
- depressão
- náuseas
- cefaleia ou migrânea
- diarreia

Informe o seu prestador de cuidados de saúde tiver algum efeito colateral que o incomode ou que não desapareça.

Estes não são todos os efeitos colaterais possíveis de abacavir e lamivudina comprimidos. Ligue para o seu médico para obter orientação sobre os efeitos colaterais. Pode relatar os efeitos colaterais à FDA pelo telefone 1-800-FDA-1088.

Como devo armazenar abacavir e lamivudina comprimidos?
- Armazene os comprimidos de abacavir e lamivudina à temperatura ambiente.

Mantenha os comprimidos de abacavir e lamivudina e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.
Informações gerais para o uso seguro e eficaz de abacavir e lamivudina comprimidos.

Por vezes, os medicamentos são prescritos para finalidades diferentes daquelas listadas no Guia de Medicação. Não use abacavir e lamivudina comprimidos para uma condição para a qual não foram prescritos. Não passe abacavir e lamivudina comprimidos a outras pessoas, mesmo que tenham os mesmos sintomas que os seus. Isso pode prejudicá-los. Pode pedir ao seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico informações sobre abacavir e lamivudina comprimidos destinadas aos profissionais de saúde.

Quais são os ingredientes de abacavir e lamivudina comprimidos?
Ingredientes ativos: abacavir e lamivudina
Ingredientes inativos: dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, celulose microcristalina e amidoglicolato sódico. Os comprimidos são revestidos com opadry cor-de-laranja que contém FD & Amarelo C #6/Laca de Alumínio Amarelo Pôr-do-sol FCF, hipromelose, polietilenoglicol, polissorbato 80 e dióxido de titânio.

Fabricado por:
HETERO LABS LIMITED
UNIT-V, TSIIC Formulation SEZ,
Polepally Village, Jadcherla Mandal,
Mahaboobnagar Dist., Telangana, India.

TRIUMEQ, TRIZIVIR e ZIAGEN são marcas comerciais de propriedade ou licenciadas para o grupo de empresas ViiV Healthcare.

As restantes marcadas referenciadas são marcas comerciais de propriedade ou licenciadas para os respectivos proprietários e não são marcas comerciais de propriedade ou licenciadas para a Hetero Labs Limited. Os fabricantes dessas marcas não são afiliados e não endossam a Hetero Labs Limited ou seus produtos.

Para mais informações ligue para 1-866-495-1995

Este Guia de Medicação foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA.

Revisão: 01/2022

ARTWORK SPECIFICATION

Product Name	QR CODE Leaflet
Component	Portuguese Leaflet
Dimensions	500x760mm
Colours 01	Black

Initiator	Reviewer	Marketing	RA	RP
Somashekargoud.N 01-02-2025	Balram.N 01-02-2025			

VERSION No.	Artwork Change History	Date
00	New Artwork Prepared	27-12-2024
01	As per RA comments 09-01-2025 Text matter updated	09-01-2025
02	As per RA comments 16-01-2025 Text matter updated	16-01-2025
03	As per RA comments 24-01-2025 Text matter updated	24-01-2025
04	As per RA comments 25-01-2025 Text matter updated	28-01-2025
05	As per RA comments 31-01-2025 Text matter updated	31-01-2025
06	As per RA comments 01-02-2025 Text matter updated	01-02-2025