

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abacavir + Lamivudine Zentiva, 600 mg + 300 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg abakawiru (*Abacavirum*) w postaci abakawiru siarczanu, i 300 mg lamiwudyny (*Lamivudinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 9,36 mg sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Jasnożółte, podłużne tabletki powlekane o wymiarach ok. 20 x 10 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Abacavir + Lamivudine Zentiva jest wskazany w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia abakawirem powinno się przeprowadzić badanie obecności alleli HLA-B\*5701 u każdego pacjenta zakażonego HIV, niezależnie od pochodzenia rasowego (patrz punkt 4.4). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli HLA-B\*5701.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być zalecona przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

#### Dawkowanie

*Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg:*

Zalecana dawka produktu Abacavir + Lamivudine Zentiva to jedna tabletki raz na dobę.

*Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg:*

Produktu Abacavir + Lamivudine Zentiva nie należy stosować u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, ponieważ tabletki zawiera ustaloną dawkę, która nie może być zmniejszona.

Produkt leczniczy Abacavir + Lamivudine Zentiva jest produktem złożonym i nie należy go przepisywać pacjentom, u których jest konieczne dostosowywanie dawek poszczególnych

składników. Dostępne są oddzielne preparaty abakawiru lub lamiwudyny w przypadku konieczności przerwania leczenia lub dostosowania dawki jednej z substancji czynnych. W takim przypadku lekarz powinien zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Osoby w podeszłym wieku:*

Nie są obecnie dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Ze względu na związane z wiekiem zmiany, takie jak osłabienie czynności nerek oraz zmiany parametrów hematologicznych, w tej grupie wiekowej zaleca się stosowanie produktu ze szczególną ostrożnością.

##### *Zaburzenia czynności nerek:*

Produkt Abacavir + Lamivudine Zentiva nie jest zalecany do leczenia pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, ponieważ nie można dostosować dawki (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego abakawir z lamiwudyną nie jest zalecany do czasu przeprowadzenia właściwej oceny. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) zalecana jest ścisła kontrola, obejmująca, jeżeli to możliwe, badanie stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież:*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności abakawiru z lamiwudyną u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Abacavir + Lamivudine Zentiva można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Patrz punkty 4.4 i 4.8.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W tym rozdziale uwzględnione zostały specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania abakawiru i lamiwudyny. Nie ma dodatkowych środków ostrożności, ani ostrzeżeń specjalnych dotyczących abakawiru z lamiwudyną.

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

#### ***Reakcje nadwrażliwości*** (patrz także punkt 4.8)

Stosowanie abakawiru związane jest z ryzykiem reakcji nadwrażliwości (ang. *hypersensitivity reactions*, HSR) (patrz punkt 4.8) charakteryzujących się wystąpieniem gorączki i (lub) wysypki oraz

innych objawów wskazujących na zmiany wielonarządowe. Obserwowano reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu abakawiru, niektóre z nich były zagrażające życiu, a w rzadkich przypadkach kończyły się zgonem, jeśli nie wdrożono odpowiedniego postępowania.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir jest duże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania obecności alleli HLA-B\*5701. Jednak reakcje nadwrażliwości na abakawir zgłaszano z mniejszą częstością u pacjentów, którzy nie są nosicielami tych alleli.

Z tego względu należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Przed rozpoczęciem leczenia należy zawsze udokumentować status nosicielstwa HLA-B\*5701.
- Nigdy nie należy rozpoczynać leczenia produktem Abacavir + Lamivudine Zentiva u pacjentów, u których występuje HLA-B\*5701, ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B\*5701 i u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir (np. produkty Kivexa, Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- **Należy natychmiast przerwać leczenie abakawirem z lamiwudyną**, nawet u pacjentów bez alleli HLA-B\*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie przerwania leczenia abakawirem z lamiwudyną po wystąpieniu nadwrażliwości może prowadzić do wystąpienia reakcji zagrażającej życiu.
- Po przerwaniu leczenia abakawirem z lamiwudyną z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Abacavir + Lamivudine Zentiva ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir** (np. Kivexa, Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Ponowne rozpoczęcie stosowania produktów zawierających abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir może spowodować szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót jest zwykle cięższy niż reakcja początkowa i może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon.
- Aby uniknąć ponownego podania abakawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby usunęli pozostałe tabletki produktu Abacavir + Lamivudine Zentiva.

- **Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir**

Reakcje nadwrażliwości na abakawir dobrze scharakteryzowano podczas badań klinicznych oraz w okresie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Objawy zwykle występowały w ciągu pierwszych sześciu tygodni (mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11 dni) od rozpoczęcia leczenia abakawirem, **choć reakcje te mogą wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia.**

Niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir obejmują gorączkę i (lub) wysypkę. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które obserwowano w przebiegu reakcji nadwrażliwości na abakawir, są opisane szczegółowo w punkcie 4.8 (Opis wybranych działań niepożądanych); są to między innymi objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. Istotne jest, że takie objawy **mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości jako choroby układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub jako zapalenia żołądka i jelit.**

Objawy dotyczące reakcji nadwrażliwości nasilają się podczas trwania leczenia i mogą zagrażać życiu. Objawy zwykle ustępują po odstawieniu abakawiru.

W rzadkich przypadkach u pacjentów, którzy przerwali leczenie abakawirem z przyczyn innych niż objawy reakcji nadwrażliwości, występowały również zagrażające życiu reakcje w ciągu kilku godzin po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem (patrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych). Ponowne rozpoczęcie podawania abakawiru u tych pacjentów powinno odbywać się w warunkach, gdzie pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

#### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

#### Zapalenie trzustki

Odnotowano przypadki zapalenia trzustki, jednak związek przyczynowy z lamiwudyną lub abakawirem nie jest jasny.

#### Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego

- Leczenie trzema nukleozydami: odnotowano duży stopień nieskuteczności wirusologicznej i wystąpienia oporności we wczesnym stadium, kiedy abakawir z lamiwudyną podawano raz na dobę w skojarzeniu z fumaranem dizoproksylu tenofowiru.
- Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego podczas stosowania abakawiru z lamiwudyną mogłoby być większe niż w przypadku stosowania innych opcji leczenia (patrz punkt 5.1).

#### Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności abakawiru z lamiwudyną u pacjentów z istotnymi chorobami wątroby. Nie zaleca się stosowania abakawiru z lamiwudyną u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z uprzednio występującymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, częściej występują nieprawidłowości dotyczące czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego. Pacjentów tych należy kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

#### Pacjenci z jednoczesnym przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów.

Jeżeli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B można znaleźć w Charakterystykach Produktów Leczniczych leków zawierających lamiwudynę, które są wskazane w leczeniu HBV.

Jeżeli leczenie abakawirem z lamiwudyną pacjentów jednocześnie zakażonych HBV zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre nasilenie objawów zapalenia

wątroby (patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych leków zawierających lamiwudynę, które są wskazane w leczeniu HBV).

#### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest najbardziej widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznannej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwtretowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (ang. *Combination Antiretroviral Therapy, CART*) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i takie zdarzenia mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy pouczyć o tym, że ani abakawir z lamiwudyną, ani żaden inny lek przeciwtretowirusowy nie powoduje wyleczenia z zakażenia wirusem HIV, oraz że mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia wirusem HIV. Dlatego też pacjenci ci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

#### Zawał serca

W badaniach obserwacyjnych zauważono związek między zawałem serca, a stosowaniem abakawiru. Te badania dotyczyły głównie pacjentów wcześniej leczonych lekami przeciwtretowirusowymi. W badaniach klinicznych zarejestrowano ograniczoną liczbę zawałów serca i na ich podstawie nie

można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Zebrane dostępne dane z obserwacyjnych kohort i z randomizowanych badań wykazują pewną niespójność, w związku z czym nie można na ich podstawie potwierdzić ani wykluczyć przyczynowego związku między leczeniem abakawirem, a ryzykiem zawału serca. Dotychczas nie został określony mechanizm biologiczny, który mógłby wyjaśniać możliwość zwiększenia ryzyka. Przepisując produkt Abacavir + Lamivudine Zentiva należy podjąć działania zmierzające do minimalizacji wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

#### Interakcje z lekami:

Nie należy stosować abakawiru z lamiwudyną z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę.

Nie zaleca się skojarzonego stosowania lamiwudyny i kladrybiny (patrz punkt 4.5).

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tablecie, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Produkt Abacavir + Lamivudine Zentiva zawiera abakawir i lamiwudynę, dlatego wszystkie interakcje zidentyfikowane osobno dla tych substancji są istotne także dla produktu Abacavir + Lamivudine Zentiva. Badania kliniczne nie wykazały istotnych klinicznie interakcji pomiędzy abakawirem i lamiwudyną.

Abakawir jest metabolizowany przez enzymy UDP-glukuroniltransferazy (*UGT*) oraz przez dehydrogenazę alkoholową; jednoczesne podawanie ze środkami indukującymi lub hamującymi enzymy *UGT*, albo ze związkami eliminowanymi przez dehydrogenazę alkoholową może zmieniać ekspozycję na abakawir. Lamiwudyna jest usuwana z organizmu przez nerki. Aktywne wydzielanie lamiwudyny do moczu odbywa się pod wpływem nośników kationów organicznych (*OCTs - organic cation transporters*); jednoczesne podawanie lamiwudyny z inhibitorami *OCT* może zwiększać ekspozycję na lamiwudynę.

Abakawir i lamiwudyna nie są znacząco metabolizowane z udziałem enzymów cytochromu P450 (takich jak *CYP 3A4*, *CYP 2C9* i *CYP 2D6*), ani nie mogą pobudzać lub hamować tego układu enzymów. Dlatego istnieje niewielki potencjał dla interakcji z przeciwretrowirusowymi inhibitorami proteazy, nienukleozydami i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem enzymów P450.

Produktu Abacavir + Lamivudine Zentiva nie należy przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4). Poniższa lista interakcji nie może być uznana za wyczerpującą, ale jest reprezentatywna dla badanych grup leków.

<b>Leki wg grupy terapeutycznej</b>	<b>Interakcja Zmiany średnich geometrycznych (%) (Możliwy mechanizm)</b>	<b>Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego</b>
<b>LEKI PRZECIWRĘTROWIRUSOWE</b>		
Dydanozyna + abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Dydanozyna + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Zydowudyna + abakawir	Nie badano interakcji.	

Zydowudyna + lamiwudyna Zydowudyna: 300 mg w dawce pojedynczej Lamiwudyna: 150 mg w dawce pojedynczej	Lamiwudyna: AUC ↔ Zydowudyna : AUC ↔	
Emtrycytabina + lamiwudyna		Ze względu na podobieństwa, abakawiru i lamiwudyny nie należy stosować jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina.
<b>LEKI PRZECIWKAZAŻNE</b>		
Trimetoprim + sulfametoksazol  (ko-trimoksazol) + abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki abakawiru i lamiwudyny.
Trimetoprim + sulfametoksazol  (ko-trimoksazol) + lamiwudyna (160 mg + 800 mg raz na dobę przez 5 dni i 300 mg w dawce pojedynczej)	Lamiwudyna: AUC ↑40%  Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol: AUC ↔  (hamowanie aktywności nośników kationów organicznych)	Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie ko-trimoksazolu, należy obserwować u pacjenta objawy kliniczne. Stosowanie dużych dawek trimetoprimu z sulfametoksazolem w leczeniu zapalenia płuc wywołanego <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) oraz toksoplazmozy nie zostało zbadane, więc należy go unikać.
<b>LEKI PRZECIWPRAŁKOWE</b>		
Ryfampicyna + abakawir	Nie badano interakcji. Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu w wyniku indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Ryfampicyna + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>		
Fenobarbital + abakawir	Nie badano interakcji. Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu, w wyniku indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Fenobarbital + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Fenytoina + abakawir	Nie badano interakcji.  Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu, indukcji wyniku UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki. Należy monitorować stężenie fenytoiny.
Fenytoina + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
<b>LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H<sub>2</sub>)</b>		
Ranitydyna + abakawir	Nie badano interakcji.	

Ranitydyna + lamiwudyna	Nie badano interakcji. Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Ranitydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Cymetydyna + abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Cymetydyna + lamiwudyna	Nie badano interakcji. Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Cymetydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	
<b>LEKI CYTOTOKSYCZNE</b>		
Kladrybina + lamiwudyna	Nie badano interakcji. <i>In vitro</i> lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre dane kliniczne również potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną.	Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<b>OPIOIDY</b>		
Metadon + abakawir (40 do 90 mg raz na dobę przez 14 dni + 600 mg w dawce pojedynczej, następnie 600 mg dwa razy na dobę przez 14 dni)	Abakawir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35% Metadon: CL/F ↑22%	Nie ma konieczności modyfikacji dawki abakawiru i lamiwudyny. U większości pacjentów, konieczność modyfikacji dawki metadonu mało prawdopodobna; niekiedy może być konieczne ponowne dobranie dawki metadonu.
Metadon + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
<b>RETINOIDY</b>		
Retinoidy (np. izotretynoina) + abakawir	Nie badano interakcji. Możliwe interakcje wynikające ze wspólnej drogi eliminacji przez dehydrogenazę alkoholową.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Retinoidy (np. izotretynoina) + lamiwudyna Brak badań dotyczących interakcji.	Nie badano interakcji.	



<b>RÓŻNE</b>		
Etanol + abakawir  (0,7 g/kg mc. w dawce pojedynczej + 600 mg w dawce pojedynczej)	Abakawir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔  (hamowanie dehydrogenazy alkoholowej)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Etanol + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Roztwór sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) + lamiwudyna	Pojedyncza dawka lamiwudyny w postaci roztworu doustnego 300 mg  Lamiwudyna : AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%; 55%	Jeśli jest to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania abakawiru i lamiwudyny z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole, lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, maltitol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1, w sytuacji, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.

Skróty: ↑ = zwiększenie; ↓ = zmniejszenie; ↔ = brak znaczącej zmiany; AUC = pole pod krzywą stężenia do czasu; C<sub>max</sub> = stężenie maksymalne; CL/F = klirens po podaniu doustnym

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Co do zasady, w przypadku decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia wirusa HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem abakawiru wykazano toksyczne działanie na rozwijające się zarodki i płody u szczurów, ale nie u królików. W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem lamiwudyny wykazano zwiększenie częstości wczesnych śmierci zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Substancje czynne produktu Abacavir + Lamivudine Zentiva mogą hamować replikację DNA komórkowego, a abakawir wykazywał działanie rakotwórcze w modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest jasne. U ludzi wykazano przenikanie abakawiru i lamiwudyny przez łożysko.

U kobiet w ciąży leczonych abakawirem, w tym u ponad 800, u których stosowano abakawir w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad 1000, u których stosowano abakawir w drugim i trzecim trymestrze, nie wykazano wpływu na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu i (lub) noworodka. U kobiet w ciąży, u których stosowano lamiwudynę, w tym u ponad 1000 w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad 1000 w drugim i trzecim trymestrze, nie wykazano wpływu na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu i (lub) noworodka. Nie ma danych dotyczących stosowania abakawiru z lamiwudyną w czasie ciąży, ale z powyższych danych wynika, że ryzyko wpływu na występowanie wad rozwojowych płodu u ludzi jest znikome.

U pacjentek jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby, leczonych produktem leczniczym zawierającym lamiwudynę, takim jak produkt Abacavir + Lamivudine Zentiva, które w trakcie leczenia zaszły w ciążę, należy rozważyć możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu stosowania lamiwudyny.

#### *Zaburzenia mitochondrialne*

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

#### Karmienie piersią

Abakawir i jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów. Abakawir przenika również do mleka u ludzi.

Na podstawie danych od ponad 200 par matka-dziecko leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy niemowląt karmionych piersią przez matki leczone z powodu HIV są bardzo małe (<4% stężenia w surowicy matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów niewykrywalnych, kiedy dzieci karmione piersią osiągają wiek 24 tygodni. Nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy.

Zaleca się, żeby matki zakażone wirusem HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia HIV.

#### Płodność

W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że ani abakawir ani lamiwudyna nie mają wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów i obsługiwaniu maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz możliwe działania niepożądane abakawiru z lamiwudyną.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane odnotowane dla abakawiru z lamiwudyną były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny podawanych w postaci oddzielnych produktów. W przypadku wielu z nich nie ma całkowitej pewności co do tego, czy były związane z substancjami czynnymi, z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w terapii zakażenia wirusem HIV, czy też są one wynikiem przebiegu samego procesu chorobowego.

Wiele z reakcji niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów nadwrażliwych na abakawir. Z tego powodu pacjentów z jakimkolwiek z tych objawów należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Bardzo rzadko stwierdzano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka u pacjentów, u których nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane uznane za mające co najmniej możliwy związek z przyjmowaniem abakawiru lub lamiwudyny wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Abakawir</b>	<b>Lamiwudyna</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		<i>Niezbyt często:</i> neutropenia i niedokrwistość (obydwie czasami ciężkie), małopłytkowość, <i>Bardzo rzadko:</i> aplazja układu czerwonekrwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Często:</i> nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często:</i> brak łaknienia <i>Bardzo rzadko:</i> kwasica mleczanowa	<i>Bardzo rzadko:</i> kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często:</i> ból głowy	<i>Często:</i> ból głowy, bezsenność, <i>Bardzo rzadko:</i> obwodowa neuropatia (lub parestezje)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		<i>Często:</i> kaszel, objawy ze strony nosa
Zaburzenia żołądka i jelita	<i>Często:</i> nudności, wymioty, biegunka <i>Rzadko:</i> odnotowano zapalenie trzustki, ale związek przyczynowy z abakawirem jest niepewny	<i>Często:</i> nudności, wymioty, bóle brzucha lub skurcze, biegunka <i>Rzadko:</i> zwiększenie aktywności amylazy w surowicy. Notowano przypadki zapalenia trzustki.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		<i>Niezbyt często:</i> przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), <i>Rzadko:</i> zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i> wysypka (bez objawów ogólnych) <i>Bardzo rzadko:</i> rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	<i>Często:</i> wysypka, łysienie <i>Rzadko:</i> obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		<i>Często:</i> bóle stawów, zaburzenia mięśni <i>Rzadko:</i> rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)
Objawy ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często:</i> gorączka, letarg, zmęczenie	<i>Często:</i> ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, gorączka

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Nadwrażliwość na abakawir

Objawy przedmiotowe i podmiotowe tej reakcji nadwrażliwości są wymienione poniżej. Zostały one zidentyfikowane albo na podstawie badań klinicznych, albo na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu. Objawy zaobserwowane **u co najmniej 10%** pacjentów z reakcją nadwrażliwości są zaznaczone pogrubioną czcionką.

Prawie wszyscy pacjenci, u których rozwijają się reakcje nadwrażliwości, mają gorączkę i (lub) wysypkę (zazwyczaj plamisto-grudkową lub pokrzywkową), jako część zespołu chorobowego, jednak występowały reakcje bez wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz objawy ogólnoustrojowe, takie jak ospałość i złe samopoczucie.

<i>Skóra</i>	<b>Wysypka</b> (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)
<i>Układ pokarmowy</i>	<b>Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha</b> , owrzodzenie jamy ustnej
<i>Układ oddechowy</i>	<b>Duszność, kaszel</b> , ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa
<i>Różne</i>	<b>Gorączka, letarg, złe samopoczucie</b> , obrzęki, limfadenopatia, niedociśnienie, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia neurologiczne i psychiczne</i>	<b>Bóle głowy, parestezje</b>
<i>Zaburzenia hematologiczne</i>	Limfopenia
<i>Wątroba i trzustka</i>	<b>Podwyższone wyniki badań czynności wątroby</b> , zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>	<b>Bóle mięśni</b> , rzadko rozpad mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej
<i>Zaburzenia urologiczne</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny, niewydolność nerek

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się w przypadku kontynuowania leczenia i mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu.

Ponowne podanie abakawiru po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na abakawir powoduje szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Taki nawrót reakcji nadwrażliwości ma zazwyczaj cięższy przebieg niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon. Podobne reakcje obserwowano również niezbyt często po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem u pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (patrz wyżej) przed przerwaniem leczenia abakawirem, oraz w bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentów, u których ponownie rozpoczęto leczenie i którzy poprzednio nie mieli objawów reakcji nadwrażliwości (tj. pacjentów, których wcześniej uznano za tolerujących abakawir).

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby); jednakże czas do ich wystąpienia jest zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dawkowania raz na dobę u dzieci i młodzieży pochodzą z badania ARROW (COL105677), w którym 669 zakażonych HIV-1 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do  $\leq$  17 lat) otrzymywało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). W obrębie tej grupy, 104 zakażonych HIV-1 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 25 kg otrzymywało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę. Nie zaobserwowano dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży stosujących dawkowanie raz lub dwa razy na dobę w porównaniu do populacji dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

tel.: 22 49-21-301,

fax: 22 49-21-309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie odnotowano żadnych specyficznych objawów przedmiotowych i podmiotowych po przedawkowaniu abakawiru lub lamiwudyny, z wyjątkiem tych, które są wymieniane jako objawy niepożądane.

W przypadku przedawkowania należy obserwować, czy nie wystąpią u pacjenta objawy zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności należy wdrożyć standardowe leczenie objawowe. Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, zastosowanie hemodializy może okazać się skuteczne w przypadku jej przedawkowania, nie zostało to jednak zbadane. Nie wiadomo, czy abakawir może zostać usunięty z organizmu w wyniku dializy otrzewnowej lub hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego w leczeniu zakażeń HIV, kod ATC: J05AR02.

#### Mechanizm działania

Abakawir i lamiwudyna są nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) i silnymi, selektywnymi inhibitorami replikacji HIV-1 i HIV-2 (LAV2 i EHO). Zarówno abakawir jak i lamiwudyna są kolejno metabolizowane przez wewnątrzkomórkowe kinazy do odpowiednich 5'-trifosforanów (TP). Trifosforan lamiwudyny i trifosforan karbowiru (aktywna trifosforanowa postać abakawiru) stanowią substraty i są zarazem kompetycyjnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy wirusa HIV. Niemniej jednak głównym mechanizmem ich działania przeciwwirusowego jest włączanie się w postaci monofosforanów do łańcucha DNA wirusa, prowadzące do zakończenia replikacji. Trifosforany abakawiru i lamiwudyny wykazują znacząco mniejsze powinowactwo do polimeraz DNA komórek gospodarza.

W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: dydanozyna, newirapina i zydowudyna). Przeciwwirusowe działanie abakawiru w hodowlach komórkowych nie było hamowane, gdy abakawir stosowano w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI): dydanozyną, emtrycytabiną, stawudyną, tenofowirem lub zydowudyną, nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) newirapiną lub inhibitorem proteazy (PI) amprenawirem.

#### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Wykazano, że tak abakawir, jak i lamiwudyna hamują replikację laboratoryjnych i wyodrębnionych klinicznie szczepów HIV w wielu rodzajach komórek, w tym w liniach przekształconych komórek T, w liniach pochodnych monocytów (makrofagów) oraz w pierwotnych hodowlach aktywowanych limfocytów krwi obwodowej (PBLs, ang. *peripheral blood lymphocytes*) i monocytów (makrofagów). Stężenie leku konieczne do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50% (EC<sub>50</sub>) lub stężenie hamujące 50% (IC<sub>50</sub>) zmieniały się w zależności od wirusa i rodzaju komórki żywiciela.

Średnie EC<sub>50</sub> abakawiru w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-1IIIIB i HIV-1HXB2 zawierało się w zakresie od 1,4 do 5,8 µM. Mediany lub średnie wartości EC<sub>50</sub> lamiwudyny w stosunku do szczepów laboratoryjnych HIV-1 zawierały się w zakresie od 0,007 do 2,3 µM. Średnie EC<sub>50</sub> w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-2 (LAV2 i EHO) abakawiru zawierały się w zakresie od 1,57 do 7,5 µM, a lamiwudyny – od 0,16 do 0,51 µM.

Wartości EC<sub>50</sub> abakawiru w stosunku do grupy M podtypów (A-G) HIV-1 zawierało się w zakresie od 0,002 do 1,179 µM, w stosunku do grupy O – od 0,022 do 1,21 µM, a w stosunku do izolatów HIV-2 – od 0,024 do 0,49 µM. Wartości EC<sub>50</sub> lamiwudyny w stosunku do podtypów (A-G) HIV-1 zawierało się w zakresie od 0,001 do 0,170 µM, w stosunku do grupy O – od 0,030 do 0,160 µM, a w stosunku do izolatów HIV-2 – od 0,002 do 0,120 µM w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.

Próbki HIV-1 pobrane przed leczeniem od wcześniej nieleczonych pacjentów bez substytucji aminokwasowych związanych z opornością, poddano ocenie z zastosowaniem albo testu wielocyklowego Virco Antivirogram™ (n=92 z COL40263), albo testu jednocyklowego Monogram Biosciences PhenoSense™ (n=138 z ESS30009). Uzyskano z nich mediany wartości EC<sub>50</sub> abakawiru odpowiednio 0,912 µM (zakres: 0,493 do 5,017 µM) i 1,26 µM (zakres 0,72 do 1,91 µM) oraz mediany wartości EC<sub>50</sub> lamiwudyny odpowiednio 0,429 µM (zakres: 0,200 do 2,007 µM) i 2,38 µM (1,37 do 3,68 µM).

W trzech badaniach przeprowadzono fenotypowe analizy wrażliwości szczepów wyodrębnionych klinicznie od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo z podtypami nie-B grupy M HIV-1. W każdym z badań obserwowano, że wszystkie wirusy były w pełni wrażliwe tak na abakawir, jak i na lamiwudynę; w pierwszym badaniu występowały 104 wyodrębnione szczepy, które zawierały podtypy A i A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) oraz krążące formy rekombinowane (CRFs, ang. *circulating recombinant forms*) AD (n=9), CD (n=1), oraz złożone rekombinanty międzypodtypowe (ang: *complex inter-subtype recombinant*)\_cpx (n=1); w drugim badaniu występowało 18 wyodrębnionych szczepów, zawierających podtyp G (n=14) i CRF AG (n=4) z Nigerii; trzecie badanie dotyczyło sześciu wyodrębnionych szczepów (n=4 CRF AG, n=1 A i n=1 nieokreślony) z Abidżanu (Wybrzeże Kości Słoniowej).

Szczepy HIV-1 (CRF01 AE, n=12; CRF02 AG n=12 i Podtyp C lub CRF AC, n=13), wyodrębnione od 37 nieleczonych pacjentów z Afryki i z Azji, były wrażliwe na abakawir (krotność zmiany IC<sub>50</sub> <2,5) i na lamiwudynę (krotność zmiany IC<sub>50</sub><3,0), z wyjątkiem dwóch szczepów CRF02 AG z krotnością zmiany 2,9 i 3,4 dla abakawiru. Szczepy grupy O wyodrębnione od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo, badane na działanie lamiwudyny, były wysoce wrażliwe.

W kulturach komórkowych wykazano działanie przeciwwirusowe abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną przeciw wyodrębnionym szczepom podtypu nie-B i szczepom HIV-2 z równoważnym działaniem przeciwwirusowym jak dla wyodrębnionych szczepów podtypu B.

## Oporność

### *Oporność in vivo*

Oporne na abakawir szczepy HIV-1 zostały wyodrębnione *in vitro* w dzikim szczepie HIV-1 (HXB2) i są związane ze specyficznymi zmianami genetycznymi w regionie kodującym odwrotnej transkryptazy RT (kodony M184V, K65R, L74V i Y115). Selekcjonowanie dla mutacji M184V występowało w pierwszej kolejności i skutkowało dwukrotnym zwiększeniem IC<sub>50</sub>. Dalsze pasażowanie w warunkach zwiększanej stężenia leku powodowało selekcjonowanie podwójnych mutantów RT 65R/184V i 74V/184V lub potrójnego mutantu RT 74V/115Y/184V. Dwie mutacje powodowały 7-8-krotną zmianę wrażliwości na abakawir, a złożenie trzech mutacji było potrzebne do wywołania ponad 8-krotnej zmiany wrażliwości. Pasażowanie z opornym na zydowudynę wyodrębnionym klinicznie szczepem RTMC, również selekcjonowało mutację 184V.

Oporność HIV-1 na lamiwudynę jest związana ze zmianą M184I lub częścią M184V w łańcuchu aminokwasów w pobliżu aktywnego miejsca odwrotnej transkryptazy wirusowej. Pasażowanie HIV-1 (HXB2) z jednoczesnym zwiększaniem stężenia 3TC, wywołuje powstawanie wirusów wysoce (>100 do >500-krotne) opornych na lamiwudynę i dochodzi do szybkiego selekcjonowania

mutacji RT M184I lub V. Wartość  $IC_{50}$  dla dzikiego wirusa HXB2 wynosi 0,24 do 0,6  $\mu$ M, podczas gdy  $IC_{50}$  dla HXB2 zawierającego M184V wynosi >100 do 500  $\mu$ M.

#### Leczenie przeciwwirusowe w zależności od oporności genotypowej lub fenotypowej

##### *Oporność in vivo (pacjenci wcześniej nieleczeni)*

Warianty M184V lub M184I powstają u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych schematami przeciwwirusowymi zawierającymi lamiwudynę.

W szczepach wyizolowanych od większości pacjentów leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia w schemacie zawierającym abakawir, wykazano w podstawowych badaniach klinicznych albo brak zmian związanych z NRTI w porównaniu do wartości początkowych (45%), albo wyselekcjonowanie tylko mutacji M184V lub M184I (45%). Całkowita częstość wyselekcjonowania mutacji M184V lub M184I była wysoka (54%), a mniej częsta była selekcja mutacji L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%) (patrz poniższa tabela). Wykazano, że dołączenie zydowudyny do schematu leczenia zmniejszyło częstość selekcjonowania L74V i K65R podczas stosowania abakawiru (z zydowudyną: 0/40, bez zydowudyny: 15/192, 8%)

Leczenie	Abakawir + Combivir <sup>1</sup>	Abakawir + lamiwudyna + NNRTI	Abakawir + lamiwudyna + PI (lub PI/rytonawir)	Razem
<b>Liczba pacjentów</b>	282	1094	909	2285
<b>Liczba niepowodzeń wirusologicznych</b>	43	90	158	306
<b>Liczba genotypów "On-Therapy"</b>	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>TAMs<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir jest połączeniem stałych dawek lamiwudyny i zydowudyny.
2. W tym 3 niepowodzenia wirusologiczne i 4 niepotwierdzone niepowodzenia wirusologiczne.
3. Liczba pacjentów z  $\geq 1$  mutacją analogów tymidyny (TAM).

TAM mogły być selekcjonowane kiedy analogi tymidyny były kojarzone z abakawirem. W jednej metaanalizie ośmiu badań klinicznych TAM nie były selekcjonowane przez schematy zawierające abakawir bez zydowudyny (0/127), ale były selekcjonowane przez schematy zawierające abakawir i tymidynowe analogi zydowudyny (22/86, 26%).

##### *Oporność in vivo (pacjenci uprzednio leczeni)*

Warianty M184V lub M184I powstają u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych schematami przeciwwirusowymi zawierającymi lamiwudynę i powodują wysoki poziom oporności na lamiwudynę. Dane z badań *in vitro* zmierzają w kierunku świadczącym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny jako sposobu leczenia przeciwretrowirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V, zapewnia szczątkową aktywność przeciwretrowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii.



Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Znaczące klinicznie zmniejszenie wrażliwości na abakawir wykazano w szczepach wyizolowanych od leczonych wcześniej pacjentów z niekontrolowanym namnażaniem wirusów opornych na inne inhibitory nukleozydów. W metaanalizie pięciu badań klinicznych, w których abakawir był dodany w celu zintensyfikowania leczenia, u 123 spośród 166 pacjentów (74%) występowała mutacja M184V/I, u 50 (30%) - T215Y/F, u 45 (27%) - M41L, u 30 (18%) - K70R, a u 25 (15%) - D67N. Nie występowała mutacja K65R, a mutacje L74V i Y115F były niezbyt częste ( $\leq 3\%$ ). Modelowanie regresją logarytmiczną prognostycznej wartości genotypu [dostosowanej do wartości początkowej HIV-1 RNA (vRNA) w osoczu, liczby komórek CD4+, liczby i czasu trwania wcześniejszych kuracji przeciwretrowirusowych] wykazało, że występowanie 3 lub więcej mutacji związanych z opornością na NRTI było związane ze zmniejszoną odpowiedzią w 4. tygodniu ( $p=0,015$ ) lub z 4 albo więcej mutacjami średnio w 24. tygodniu ( $p\leq 0,012$ ). Dodatkowo wprowadzenie aminokwasu w pozycji 69 lub mutacja Q151M, zazwyczaj znajdująca w powiązaniu z A62V, V751, F77L i Y116F, powoduje wysoki poziom oporności na abakawir.

Początkowa mutacja odwrotnej transkryptazy	Tydzień 4 (n = 166)		
	n	Średnia zmiana vRNA ( $\log_{10}$ c/mL)	Odsetek z <400 kopii/ml v. RNA
<b>Brak</b>	15	-0.96	40%
<b>Tylko M184V</b>	75	-0.74	64%
<b>Dowolna pojedyncza mutacja NRTI</b>	82	-0.72	65%
<b>Dowolne dwie mutacje związane z NRTI</b>	22	-0.82	32%
<b>Dowolne trzy mutacje związane z NRTI</b>	19	-0.30	5%
<b>Cztery lub więcej mutacji związanych z NRTI</b>	28	-0.07	11%

#### *Oporność fenotypowa i oporność krzyżowa*

Aby wystąpiła oporność fenotypowa na abakawir konieczna jest mutacja M184V z przynajmniej jedną, inną mutacją wyselekcjonowaną przez abakawir, lub M184V z mnogimi TAM. Fenotypowa oporność krzyżowa na inne NRTI z mutacją wyłącznie M184V lub M184I jest ograniczona. Zydowudyna, dydanozyna, stawudyna i tenofowir zachowują swoje działanie przeciwretrowirusowe na takie odmiany HIV-1. Występowanie mutacji M184V razem z K65R zwiększa krzyżową oporność na abakawir i tenofowir, dydanozynę i lamiwudynę, a M184V z L74V zwiększa krzyżową oporność na abakawir, dydanozynę i lamiwudynę. Występowanie mutacji M184V razem z Y115F zwiększa krzyżową oporność na abakawir i lamiwudynę. Łatwo dostępne algorytmy interpretacji genotypowej oporności na leki i dostępne komercyjnie testy wrażliwości określiły kliniczne punkty odcięcia dla zmniejszonego działania abakawiru i lamiwudyny, jako odrębnych leków. Można przewidzieć skuteczność, częściową skuteczność lub oporność na podstawie bezpośredniego pomiaru wrażliwości albo przez oszacowanie fenotypu oporności HIV1 na podstawie genotypu wirusowego. Za pomocą tych aktualnie zalecanych algorytmów oporności można określić właściwe zastosowanie abakawiru i lamiwudyny.

Krzyżowa oporność na abakawir lub lamiwudynę i leki przeciwwirusowe z innych grup (jak inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) jest mało prawdopodobna.

### Doświadczenie kliniczne

Doświadczenie kliniczne z abakawirem i lamiwudyną, stosowanymi w skojarzeniu raz na dobę, opiera się głównie na czterech badaniach u pacjentów wcześniej nieleczonych CNA30021, EPZ104057 (badanie HEAT), ACTG5202 i CNA109586 (badanie ASSERT), oraz na dwóch badaniach u pacjentów wcześniej leczonych CAL30001 i ESS30008.

### Pacjenci dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo

Skojarzenie lamiwudyny i abakawiru podawanych w jednej dawce dobowej zostało ocenione w 48-tygodniowym wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu, z podwójnie ślepą próbą (CNA 30021) u 770 dorosłych zakażonych wirusem HIV, dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo. Zakażenie wirusem HIV pierwotnie przebiegało u nich bezobjawowo (grupa A wg CDC). Zostali oni randomizowani do grupy otrzymującej abakawir (ABC) 600 mg raz na dobę lub 300 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z lamiwudyną 300 mg raz na dobę i efawirenzem 600 mg raz na dobę. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

### **Wynik skuteczności w 48. tygodniu w badaniu CNA30021 w stosunku do wartości początkowych w grupach HIV-1 RNA i CD4 (ITTe TLOVR pacjenci wcześniej nieleczeni ART)**

	<b>ABC raz na dobę + 3TC + EFV (n=384)</b>	<b>ABC 2 razy na dobę + 3TC + EFV (n=386)</b>
<b>Populacja ITT-E Analiza TLOVR</b>	Odsetek z HIV-1 RNA <50 kopii/ml	
<b>Wszyscy pacjenci</b>	253/384 (66%)	261/386 (68%)
<b>Grupa początkowego RNA &lt;100 000 kopii/ml</b>	141/217 (65%)	145/217 (67%)
<b>Grupa początkowego RNA ≥100 000 kopii/ml</b>	112/167 (67%)	116/169 (69%)
<b>Grupa początkowego CD4&lt;50</b>	3/6 (50%)	4/6 (67%)
<b>Grupa początkowego CD4 50-100</b>	21/40 (53%)	23/37 (62%)
<b>Grupa początkowego CD4 101-200</b>	57/85 (67%)	43/67 (64%)
<b>Grupa początkowego CD4 201-350</b>	101/143 (71%)	114/170 (67%)
<b>Grupa początkowego CD4 &gt;350</b>	71/109 (65%)	76/105 (72%)
<b>Zmniejszenie HIV-1 RNA o 1 log lub do &lt;50 kopii/ml Wszyscy pacjenci</b>	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Podobną skuteczność kliniczną (wartość estymowana dla różnicy schematów leczenia - 1,7, 95% CI - 8,4; 4,9) stwierdzono w obydwu schematach leczenia. Można wnioskować, że w 95% przedziale ufności rzeczywista różnica w przewodzie nie jest większa niż 8,4% podczas dawkowania dwa razy na dobę. Potencjalne różnice są zbyt małe, aby ogólnie stwierdzić, że abakawir podawany raz na dobę ma nie mniejszą skuteczność niż abakawir podawany dwa razy na dobę.

Obserwowano także ogółem niską częstość niepowodzeń wirusologicznych (miano wirusa >50 kopii/ml) w obydwu leczonych grupach: otrzymujących lek raz i dwa razy na dobę (odpowiednio 10% i 8%). W małej liczbie próbek analizy genotypowej występowała tendencja w kierunku

zwiększonej częstości mutacji związanej z lekami NRTI podczas dawkowania raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem abakawiru dwa razy na dobę. Nie można na tej podstawie wyciągnąć jednoznacznych wniosków, ze względu na małą liczbę danych w tym badaniu.

Dane z niektórych badań porównawczych z abakawirem z lamiwudyną są sprzeczne, co dotyczy *HEAT*, *ACTG5202* i *ASSERT*.

Wieloośrodkowe badanie EPZ104057 (badanie HEAT) trwało 96 tygodni, było randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo. Podstawowym celem była ocena względnej skuteczności abakawiru z lamiwudyną (ABC/3TC; 600 mg/300 mg) i tenofowiru z emtrycytabiną (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), każdego z leków podawanego raz na dobę w skojarzeniu z lopinawirem z rytonawirem (LOPV/r, 800 mg/200 mg) u dorosłych pacjentów zakażonych HIV, wcześniej nieleczonych. Zasadnicza analiza skuteczności została przeprowadzona w 48. tygodniu, z kontynuacją badania do 96. tygodnia, i wykazała co najmniej równoważność terapii. Podsumowanie wyników znajduje się poniżej.

**Odpowiedź wirusologiczna na podstawie HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml  
Analiza populacji ITT narażonej na lek, typu M=F, w tym zmiana leczenia**

Odpowiedź wirusologiczna	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Tydzień 48	Tydzień 96	Tydzień 48	Tydzień 96
<b>Odpowiedź całkowita (podzielona wg początkowego HIV-1 RNA)</b>	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
<b>Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA &lt;100 000 kopii/ml</b>	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
<b>Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml</b>	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

W obydwu schematach leczenia obserwowano podobną odpowiedź wirusologiczną (estymacja punktowa dla różnicy leczenia w 48. tygodniu: 0,39%, 95% CI: -6,63; 7,40).

Badanie ACTG 5202 było wieloośrodkowym, porównawczym, randomizowanym badaniem, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby z podawaniem abakawiru z lamiwudyną lub emtrycytabiny z tenofowirem w skojarzeniu z podawaniem w próbie otwartej efawirenu lub atazanawiru z rytonawirem w leczeniu pacjentów zakażonych HIV-1, wcześniej nieleczonych. Przed włączeniem do badania pacjenci byli podzieleni według zawartości HIV-1 RNA w osoczu <100 000 lub ≥100 000 kopii/ml.

Pośrednia analiza z ACTG 5202 wykazała, że stosowanie abakawiru z lamiwudyną powiązane było ze statystycznie znamionym, większym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego niż stosowanie emtrycytabiny z tenofowirem (definiowanym jako wiremia >1000 kopii/ml w lub po 16. tygodniu i przed 24. tygodniem, lub HIV-1 RNA >200 kopii/ml w lub po 24 tygodniach), u pacjentów z poziomem wiremii przed włączeniem do badania ≥100 000 kopii/ml (szacowany wskaźnik ryzyka: 2,33; 95% CI: 1,46; 3,72, p = 0,0003). DSMB (ang. *Data Safety Monitoring Board*) zaleciło rozważenie zmiany w sposobie leczenia wszystkich pacjentów w grupie o wysokim mianie wirusa, z powodu zauważonych różnic w skuteczności. Pacjenci z grupy o niskiej wiremii początkowej pozostali w badaniu, a ich leczenie pozostało niejawne („zaślepienie”).

Analiza danych uzyskanych od pacjentów z grupy o niskiej wiremii wykazała w podstawowych terapiach nukleozydowych brak widocznych różnic w odsetkach pacjentów bez niepowodzenia wirusologicznego w 96. tygodniu. Wyniki są przedstawione poniżej:

- 88,3% leczonych ABC/3TC i 90,3% leczonych TDF/FTC w skojarzeniu z atazanawirem z rytonawirem jako trzecim lekiem, różnica leczenia -2,0% (95% CI -7,5%; 3,4%),  
 - 87,4% leczonych ABC/3TC i 89,2% leczonych TDF/FTC w skojarzeniu z efawirenzem jako trzecim lekiem, różnica leczenia -1,8% (95% CI -7,5%; 3,9%).

W wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu CNA109586 (badanie ASSERT) abakawiru z lamiwudyną (ABC/3TC; 600 mg/300 mg) i tenofowiru z emtrycytabiną (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), każdy z leków stosowano raz na dobę w skojarzeniu z efawirenzem (EFV, 600 mg) u dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, wcześniej nieleczonych przeciwwretrowirusowo, u których nie występował HLA-B\*5701. Podsumowanie wyników wirusologicznych znajduje się w poniższej tabeli.

**Odpowiedź wirusologiczna w 48. tygodniu, <50 kopii/ml oceniana w analizie TLOVR, w populacji ITT narażonych na lek**

	<b>ABC/3TC + EFV (N =192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N =193)</b>
<b>Odpowiedź całkowita</b>	114/192 (59%)	137/193 (71%)
<b>Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA &lt;100 000 kopii/ml</b>	61/95 (64%)	62/83 (75%)
<b>Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml</b>	53/97 (55%)	75/110 (68%)

W 48. tygodniu obserwowano mniejszą częstość odpowiedzi wirusologicznej dla ABC/3TC w porównaniu do TDF/FTC (estymacja punktowa dla różnicy leczenia: 11,6%; 95% CI: 2,2; 21,1).

Pacjenci uprzednio leczeni przeciwwretrowirusowo

Dane z dwóch badań, CAL30001 I ESS30008 wykazały, że u pacjentów wcześniej leczonych abakawirem z lamiwudyną raz na dobę, ma on podobną skuteczność wirusologiczną jak abakawir 300 mg dwa razy na dobę z lamiwudyną 300 mg raz na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę.

W badaniu CAL 300001, 182 pacjentów uprzednio leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia zostało randomizowanych i otrzymało leczenie albo abakawirem z lamiwudyną raz na dobę albo abakawirem dwa razy na dobę oraz lamiwudyną 300 mg raz na dobę razem z tenofowirem i IP lub NNRTI przez 48 tygodni. Obserwowano podobną redukcję RNA HIV-1, mierzoną jako różnicę średniego i początkowego pola pod krzywą, wskazującą na to, że grupa otrzymująca abakawir z lamiwudyną była nie gorsza (*non-inferior*) niż grupa otrzymująca abakawir z lamiwudyną dwa razy na dobę (odpowiednio: AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> kopii/ml *versus* -1,83 log<sub>10</sub> kopii/ml; 95% CI -0,13, 0,38). Odsetek pacjentów z RNA HIV-1 <50 kopii/ml (50% *versus* 47%) i < 400 kopii/ml (54% *versus* 57%) w 48. tygodniu był także podobny w obu grupach (populacja ITT). Jednakże, ponieważ zakwalifikowani do badania pacjenci byli wcześniej jedynie w umiarkowanym stopniu narażeni na leki, oraz ponieważ w grupach występowały różne początkowe miana wirusa, wyniki badania należy interpretować z dużą ostrożnością.

W badaniu ESS30008, 260 pacjentów z supresją wirusa, leczonych pierwotnie według schematu zawierającego abakawir 300 mg i lamiwudynę 150 mg, obydwa podawane dwa razy na dobę z IP lub NNRTI, zostali randomizowani do grupy z kontynuacją tego schematu lub zmieniali leczenie na abakawir z lamiwudyną i IP lub NNRTI przez 48 tygodni. Wyniki w 48. tygodniu wskazują, że w grupie otrzymującej abakawir z lamiwudyną obserwowano podobną (nie mniejszą) odpowiedź wirusologiczną jak

w grupie otrzymującej abakawir i lamiwudynę, na podstawie odsetka pacjentów z RNA HIV-1 <50 kopii/ml (odpowiednio 90% i 85%, 95% CI 2,7;13,5).

Wynik czułości genotypowej (GSS, ang. *genotypic sensitivity score*) dla skojarzenia abakawiru i lamiwudyny nie został określony przez MAH. Odsetki pacjentów wcześniej leczonych w badaniu CAL30001 z HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48. tygodniu, w zależności od wyniku czułości genotypowej w zoptymalizowanej terapii tła (OBT, ang. *optimised background therapy*) zestawiono w tabeli. Oceniono również wpływ na odpowiedź głównych mutacji zdefiniowanych przez IAS-USA dla abakawiru lub lamiwudyny oraz początkowych mutacji związanych z opornością na wiele NRTI. Wartości GSS uzyskane ze zgłoszeń z badania Monogram, osiągnęły dla wrażliwego wirusa zakres '1-4', zależnie od liczby leków w terapii, a dla wirusa o zmniejszonej wrażliwości '0'. Wyniki czułości genotypowej nie zostały określone dla wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci w ramionach badania z abakawirem stosowanym raz na dobę i dwa razy na dobę w CAL30001 w podobnym odsetku mieli wyniki <2 lub ≥ 2 i z powodzeniem uzyskiwali supresję wirusa <50 kopii/ml w 48. tygodniu.

**Odsetek pacjentów w CAL30001 z <50 kopii /ml w 48. tygodniu według wyniku czułości genotypowej w OBT i liczby mutacji początkowych**

	ABC + 3TC (stałe skojarzenie dawek raz na dobę) (n=94)				ABC 2 razy na dobę + 3TC raz na dobę (n=88)
	Liczba mutacji początkowych <sup>1</sup>				
Wynik czułości genotypowej w OBT	Wszystkie	0-1	2-5	6+	Wszystkie
≤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%)
Nieznany	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Wszystkie	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

<sup>1</sup> Główne mutacje zdefiniowane przez IAS-USA dla abakawiru lub lamiwudyny oraz mutacje związane z opornością na wiele NRTI

W badaniach CNA109586 (ASSERT) i CNA30021 u pacjentów wcześniej nieleczonych, dane genotypowe zostały uzyskane podczas badania przesiewowego lub przed rozpoczęciem leczenia tylko od części pacjentów, jak również od tych pacjentów, którzy spełnili kryteria dla niepowodzenia leczenia. W poniższej tabeli zestawiono dane od części pacjentów dostępne w CNA30021, ale należy je interpretować ostrożnie. Wskaźniki wrażliwości na leki były przydzielone dla genotypów wirusowych od każdego z pacjentów z zastosowaniem algorytmu ANRS 2009 oporności genotypowej HIV-1 na leki. Każdy z leków, na który wirus był wrażliwy otrzymywał wskaźnik 1, a leki, dla których algorytm ANRS przewidywał oporność, miały przypisywaną wartość „0”.

**Odsetek pacjentów w badaniu CNA30021 z <50 kopii/ml w 48. tygodniu według wyniku czułości genotypowej (GSS) w OBT i liczby początkowych mutacji**

	ABC raz na dobę + 3TC raz na dobę + EFV raz na dobę (N=384)	ABC 2 razy na dobę + 3TC raz na dobę + EFV raz na dobę (N=386)
	Liczba mutacji początkowych <sup>1</sup>	

Wynik czułości genotypowej w OBT	Wszystkie	0-1	2-5	6+	Wszystkie
≤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%)
Wszystkie	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

<sup>1</sup> Główne mutacje zdefiniowane przez IAS-USA (grudzień 2009) dla abakawiru lub lamiwudyny.

### *Dzieci i młodzież*

Porównanie dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące schematy dawkowania raz na dobę i dwa razy na dobę, przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego badania u zakażonych HIV pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i zastosowano dawki w przeliczeniu na masę ciała, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (leczenie przeciwretrowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu dawkowania obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną według schematu dawkowania dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie na stosowanie raz na dobę, przez co najmniej 96 tygodni. W obrębie tej grupy, 104 pacjentów o masie ciała co najmniej 25 kg otrzymywało 600 mg abakawiru w skojarzeniu z 300 mg lamiwudyny podawanych raz na dobę, z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 596 dni.

Spośród 669 pacjentów zrandomizowanych w tym badaniu (w wieku od 12 miesięcy do ≤ 17 lat), wykazano nie mniejszą skuteczność leczenia w grupie, w której zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę, jak w grupie stosującej abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności -12%, dla pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci osiągnięcia <80 kopii/ml w tygodniu 48, jak i w tygodniu 96 (drugorzędowy punkt końcowy), oraz dla pozostałych badanych stężeń progowych (<200 kopii/ml, <400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wszystkie wyniki znalazły się w zakresie równoważności. Analiza podgrup odnośnie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę *versus* dwa razy na dobę, wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność, niezależnie od sposobu analizowania danych.

U 104 pacjentów otrzymujących abakawir z lamiwudyną, w tym pacjentów o masie ciała pomiędzy 40 kg i 25 kg, supresja wirusa była podobna.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Tabletka złożona z abakawiru i lamiwudyny (FDC) wykazała biorównoważność z lamiwudyną i abakawirem podawanymi oddzielnie. Zostało to wykazane w badaniu z podaniem jednej dawki, w 3 różnych połączeniach FDC (na czczo) *versus* 2 × 300 mg tabletki abakawiru i 2 × 150 mg tabletki lamiwudyny (na czczo) *versus* FDC podawane z dietą bogatotłuszczową u zdrowych ochotników (n = 30). Po podaniu na czczo nie obserwowano znaczących różnic przedłużonego wchłaniania, co określono na podstawie pomiaru pola pod krzywą stężenie leku w osoczu – czas (AUC) i maksymalnego stężenia (C<sub>max</sub>) każdego ze składników. Nie obserwowano także znaczącego wpływu pożywienia w przypadku podawania FDC na czczo i po posiłku. Wyniki tych badań wskazują, że FDC można podawać niezależnie od posiłków. Właściwości farmakokinetyczne abakawiru i lamiwudyny opisano poniżej.

### Wchłanianie

Abakawir i lamiwudyna wchłaniają się szybko i dobrze z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność abakawiru i lamiwudyny w postaci doustnej u dorosłych wynosi odpowiednio około 83% i 80-85%. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku ( $t_{max}$ ) wynosi odpowiednio dla abakawiru i lamiwudyny około 1,5 godziny i 1,0 godzinę. Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg abakawiru średnie (CV)  $C_{max}$  wynosi 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) i średnie (CV)  $AUC_{\infty}$  wynosi 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21%). Po podaniu wielokrotnych dawek doustnych lamiwudyny 300 mg raz na dobę przez 7 dni średnie (CV) w stanie stacjonarnym  $C_{max}$  wynosi 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%) i średnie (CV)  $AUC_{24}$  wynosi 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21%).

### Dystrybucja

Badania po podaniu dożylnym wykazały, że średnia objętość dystrybucji abakawiru i lamiwudyny wynosi odpowiednio 0,8 i 1,3 l/kg. Badania wiązania z białkami osocza *in vitro* wskazują, że abakawir w stężeniu terapeutycznym wiąże się słabo lub umiarkowanie z białkami osocza u ludzi (~49%). Lamiwudyna w dawkach wyższych niż terapeutyczne charakteryzuje się farmakokinetyką liniową i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza (<36%) w warunkach *in vitro*. Wskazuje to na niskie prawdopodobieństwo interakcji z innymi lekami w mechanizmie wypierania z połączeń z białkami osocza.

Dane wskazują, że abakawir i lamiwudyna przenikają do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Badania dotyczące abakawiru wykazały, że stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu mieści się w przedziale 30-44%. Podczas podawania 600 mg abakawiru dwa razy na dobę obserwowane wartości stężeń maksymalnych były 9-krotnie wyższe niż wartość  $IC_{50}$  abakawiru i wynosiły 0,08  $\mu\text{g/ml}$  lub 0,26  $\mu\text{gM}$ . Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR i w surowicy po upływie 2-4 godzin od ich doustnego podania, wynosił około 12%. Rzeczywista wielkość przenikania lamiwudyny do OUN i jej wpływ na skuteczność kliniczną nie są znane.

### Metabolizm

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalane w postaci nie zmienionej przez nerki. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i mechanizmu glukuronidacji, w którym powstaje kwas 5'-karboksylowy i 5'-glukuronid, stanowiące około 66% dawki. Te metabolity są wydalane z moczem.

Metabolizm ma niewielki udział w procesach eliminacji lamiwudyny. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolicznym jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu w wątrobie (5-10%).

### Eliminacja

Średni okres półtrwania abakawiru w osoczu wynosi około 1,5 godz. Po wielokrotnym podaniu doustnym abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku. Eliminacja abakawiru odbywa się poprzez metabolizm wątrobowy, a następnie wydalanie metabolitów głównie z moczem. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej wydalane z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru, pozostała część jest wydalana z kałem.

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 5 do 7 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przewagą klirensu nerkowego (>70%) zachodzącego z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach u pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Nie zaleca się stosowania abakawiru z lamiwudyną u pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min, ponieważ nie ma możliwości koniecznego dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W badaniu przeprowadzonym u 20 pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących abakawir 300 mg dwa razy na dobę i tylko jedną dawkę 300 mg przyjętą 24 godziny przed okresem pobierania próbek, średnia geometryczna końcowego wewnątrzkomórkowego okresu półtrwania trifosforanu karbowiru w stanie stacjonarnym wynosiło 20,6 godziny w porównaniu do średniej geometrycznej okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącej 2,6 godziny. W skrzyżowanym badaniu u 27 pacjentów zakażonych HIV, wewnątrzkomórkowe narażenie na karbowir-TP było większe podczas podawania abakawiru w dawce 600 mg raz na dobę ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  i  $C_{trough} + 18\%$ ) niż podczas dawkowania 300 mg dwa razy na dobę. U pacjentów otrzymujących 300 mg lamiwudyny raz na dobę, wewnątrzkomórkowy końcowy okres półtrwania trifosforanu lamiwudyny był wydłużony do 16-19 godzin w porównaniu do okresu półtrwania lamiwudyny w osoczu, wynoszącego 5-7 godzin. W skrzyżowanym badaniu u 60 zdrowych ochotników, wartości wewnątrzkomórkowych parametrów farmakokinetycznych lamiwudyny-TP były podobne ( $AUC_{24,ss}$  i  $C_{max24,ss}$ ) lub mniejsze ( $C_{trough} - 24\%$ ) dla lamiwudyny w dawce 300 mg podawanej raz na dobę w porównaniu do lamiwudyny dawkowanej 150 mg dwa razy na dobę. Ogólnie, wyniki te uzasadniają stosowanie 300 mg lamiwudyny i 600 mg abakawiru raz na dobę w leczeniu pacjentów zakażonych HIV. Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo tego połączenia podawanego raz na dobę wykazano w podstawowym badaniu klinicznym (CNA30021, patrz: Doświadczenia kliniczne).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dane farmakokinetyczne uzyskano osobno dla abakawiru i lamiwudyny.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetykę abakawiru przebadano u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg abakawiru; mediana (zakres) wartości AUC wyniosła 24,1 (10,4 do 54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Analiza wyników pokazała, że następowało zwiększenie AUC abakawiru średnio (90% CI) 1,89-krotne [1,32; 2,70] i zwiększenie okresu półtrwania w fazie eliminacji średnio (90% CI) 1,58-krotne [1,22; 2,04]. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawek abakawiru u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na znaczną zmienność ekspozycji na abakawir w tej grupie pacjentów.

Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wykazały, że farmakokinetyka lamiwudyny nie zmienia się znacząco w przypadku zaburzonej czynności wątroby.

Na podstawie danych dotyczących abakawiru, nie zaleca się stosowania abakawiru z lamiwudyną u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Dane farmakokinetyczne uzyskano osobno dla abakawiru i lamiwudyny. Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalone w postaci niezmięnionej z moczem. Farmakokinetyka abakawiru u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek jest podobna do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Badania z lamiwudyną wykazały, że stężenie w osoczu (AUC) zwiększa się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek z powodu zmniejszonego klirensu. Nie zaleca się stosowania abakawiru z lamiwudyną u pacjentów z klirensem kreatyniny  $<50$  ml/min, ponieważ nie ma możliwości koniecznego dostosowania dawki.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

##### *Dzieci*

Abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany u dzieci po podaniu w postaci doustnej. Z badań farmakokinetycznych u dzieci wynika, że dawkowanie raz na dobę pozwala osiągnąć wartość  $AUC_{24}$



równoważną uzyskanej po zastosowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej w postaciach zarówno roztworu doustnego, jak i tabletek według schematu dawkowania dwa razy na dobę.

Całkowita biodostępność lamiwudyny (około 58 do 66%) była zmniejszona i bardziej zróżnicowana u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Jednakże, badania farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży z zastosowaniem tabletek wykazały, że dawkowanie raz na dobę pozwala osiągnąć wartość AUC<sub>24</sub> równoważną uzyskanej po zastosowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej według schematu dawkowania dwa razy na dobę.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z wyjątkiem negatywnego wyniku *in vivo* testu mikrojądrowego u szczurów, nie są dostępne wyniki badań dotyczące stosowania skojarzonej terapii abakawirem i lamiwudyną u zwierząt.

#### Działanie mutagenne i rakotwórcze

Ani abakawir, ani lamiwudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, jednak podobnie jak inne analogi nukleozydów, hamują one replikację DNA komórkowego *in vitro* na komórkach ssaków, takich jak test na komórkach chłoniaka u myszy. Wyniki *in vivo* testu mikrojądrowego u szczurów, u których zastosowano abakawir w połączeniu z lamiwudyną, były negatywne.

W przeprowadzonych badaniach *in vivo* lamiwudyna nie wykazywała genotoksyczności w dawkach, po których jej stężenie w osoczu przekracza ponad 40-50-krotnie stężenia kliniczne. Abakawir ma słabą zdolność powodowania uszkodzeń chromosomów w zastosowanych wysokich stężeniach zarówno w testach *in vitro* jak i *in vivo*.

Nie wykonano badań działania rakotwórczego abakawiru i lamiwudyny podawanych w skojarzeniu. W badaniach długoterminowych dotyczących rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzonych na myszach i szczurach, nie stwierdzono działania rakotwórczego lamiwudyny. Badania rakotwórczości przeprowadzone na myszach i szczurach, którym podawano abakawir doustnie, wykazały zwiększenie częstości występowania złośliwych i niezłośliwych nowotworów. Nowotwory złośliwe występowały w gruczołach napletka u samców i w gruczołach łechtaczki u samic obu gatunków i w gruczole tarczowym u samców szczurów oraz w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i w tkance podskórnej u samic.

Większość tych nowotworów występowała po najwyższych dawkach abakawiru 330 mg/kg mc./dobę u myszy i 600 mg/kg mc./dobę u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór napletka, który występował po dawce 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowa ekspozycja u myszy i szczurów, która nie wywoływała tych działań, była od 3 do 7 razy większa, niż występująca u ludzi podczas leczenia. Chociaż znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane, dane te wskazują, że potencjalne korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi.

#### Toksyczność powtarzanych dawek

W badaniach toksyczności abakawir powodował zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane. Nie ma danych z badań klinicznych, że abakawir jest hepatotoksyczny. Ponadto nie obserwowano u ludzi autoindukcji metabolizmu abakawiru ani indukcji metabolizmu innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Obserwowano lekkie zmiany degeneracyjne w mięśni sercowym myszy i szczurów po podawaniu abakawiru przez 2 lata. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek była od 7 do 24 razy większa niż ta, której można się spodziewać u ludzi. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało określone.

#### Toksyczność dotycząca rozrodczości

W badaniach wpływu toksyczności leków na rozrodczość zwierząt wykazano, że lamiwudyna i abakawir przenikają przez łożysko.

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogenne lamiwudyny, były jednak sygnały o większej częstości występowania martwych płodów w badaniu na królikach, u których narażenie ogólnoustrojowe było stosunkowo niskie, w porównaniu z uzyskiwanym u ludzi. Nie stwierdzono takiego działania u szczurów, nawet przy wysokim narażeniu ogólnoustrojowym.

Abakawir wykazuje toksyczne działanie na rozwijający się zarodek oraz płód u szczurów, ale nie wykazuje takiej toksyczności u królików. Obejmuje ono zmniejszenie masy ciała płodu, obrzęk płodu oraz wzrost częstości występowania zmian szkieletowych (wad rozwojowych szkieletu) i wczesnych wewnątrzmacicznych zgonów płodu oraz zwiększenie liczby martwych urodzeń. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków odnośnie teratogenne działanie abakawiru, ze względu na toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym.

Badania wpływu na płodność u szczurów wykazały, że abakawir nie wykazuje takiego działania u samców i samic.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Powidon 25

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka

Hypromeloza 2910/5

Makrogol 300

Tytanu dwutlenek (E 171)

Polisorbat 80

Żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
30 tabletek powlekanych

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praga 10  
Republika Czeska

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 24404

#### **9. DATA WYDANIA PIERWZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.11.2017 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2018