

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abacavir Accord, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg abakawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Żółte, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki o wymiarach 18,50 mm x 7,30 mm, z literą 'H' wytłoczoną na jednej stronie oraz z linią ułatwiającą podział na drugiej stronie, oddzielającą oznakowanie 'A' oraz '26'.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Abacavir Accord jest wskazany do stosowania w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Korzystne działanie produktu Abacavir Accord wykazano głównie w wynikach badań z dawkowaniem w schemacie dwa razy na dobę przeprowadzonych u dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi, w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 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

Abacavir Accord powinien być przepisywany przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

Abacavir Accord może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

W celu zapewnienia podania pełnej dawki leku, tabletki należy połykać bez rozkruszania.

Abacavir Accord jest dostępny także jako roztwór doustny do stosowania u dzieci w wieku powyżej trzech miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 14 kg oraz u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować tabletek.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połykać całych tabletek, można je rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie podać całą porcję do spożycia bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 5.2).

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

Zalecana dawka produktu Abacavir Accord wynosi 600 mg na dobę. Może być stosowana albo jako 300 mg (jedna tabletka) dwa razy na dobę, albo jako 600 mg (dwie tabletki) jeden raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg:

Zaleca się dawkowanie produktu Abacavir Accord w tabletkach w zależności od masy ciała.

Dzieci o masie ciała ≥ 20 kg do < 25 kg:

Zalecana dawka wynosi 450 mg na dobę. Może być podane albo jako 150 mg (pół tabletki) rano i 300 mg (cała tabletka) wieczorem, albo jako 450 mg (półtorej tabletki) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do < 20 kg:

Zalecana dawka wynosi 300 mg na dobę. Może być podane albo jako 150 mg (pół tabletki) dwa razy na dobę, albo jako 300 mg (cała tabletka) raz na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy:

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy jest ograniczone i nie jest wystarczające do podania specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci zmieniający dawkowanie ze schematu dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę powinni przyjąć dawkę zalecaną raz na dobę (jak opisano powyżej) po około 12 godzinach po przyjęciu ostatniej dawki według schematu dwa razy na dobę, a następnie kontynuować dawkowanie raz na dobę (jak opisano powyżej) w przybliżeniu co 24 godziny. W razie powrotu do dawkowania dwa razy na dobę, pacjenci powinni przyjąć zalecaną dawkę według schematu dwa razy na dobę po około 24 godzinach po ostatniej dawce przyjętej według schematu raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Abacavir Accord u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednakże Abacavir Accord nie jest zalecany u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child- Pugh). Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego też nie zaleca się stosowania u nich abakawiru, chyba że oceni się, że jest to konieczne. Podczas stosowania abakawiru u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby konieczne jest ściśle obserwowanie stanu pacjenta obejmujące, o ile to możliwe, monitorowanie stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak obecnie danych farmakokinetycznych pochodzących od pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na abakawir 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

Reakcje nadwrażliwości (patrz także punkt 4.8):

Stosowanie abakawiru związane jest z ryzykiem wystąpienia 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 zakończyły się

zgonem, kiedy nie wdrożono odpowiedniego postępowania.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir jest duże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność alleli HLA-B*5701.

Jednakże, reakcje nadwrażliwości na abakawir były zgłaszane z mniejszą częstością u pacjentów, którzy nie są nosicielami tych alleli.

Z tego względu należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Status nosicielstwa HLA-B*5701 musi zawsze być udokumentowany przed rozpoczęciem leczenia.
- Nigdy nie należy rozpoczynać leczenia produktem Abacavir Accord 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. abakawir + lamiwudyna, abakawir + lamiwudyna + zydowudyna, abakawir + dolutegrawir + lamiwudyna).
- **Należy natychmiast przerwać leczenie produktem Abacavir Accord**, nawet u pacjentów bez alleli HLA-B*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie przzerwania leczenia produktem Abacavir Accord po wystąpieniu nadwrażliwości może prowadzić do wystąpienia zagrażającej życiu reakcji.
- Po przerwaniu leczenia produktem Abacavir Accord z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Abacavir Accord ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir** (np. abakawir + lamiwudyna, abakawir + lamiwudyna + zydowudyna, abakawir + dolutegrawir + lamiwudyna).
- 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 usunęły pozostałość tabletek Abacaviru Accord.

Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir

Reakcje nadwrażliwości na abakawir dobrze scharakteryzowano podczas badań klinicznych oraz w okresie obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego 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.

Rzadko, u pacjentów, którzy przzerwali 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, w których pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu 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 nieznanym 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.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego 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

Stwierdzono przypadki zapalenia trzustki, ale związek z leczeniem abakawirem jest niepewny.

Leczenie trzema nukleozydami

U pacjentów z wysoką wiremią (>100 000 kopii/ml) wybór leczenia skojarzonego trzema lekami - abakawirem, lamiwudyną i zydowudyną - wymaga szczególnego rozważenia (patrz punkt 5.1).

Odnotowano przypadki nieskuteczności wirusologicznej o wysokim stopniu i naglej oporności we wczesnym stadium, kiedy abakawir był skojarzony z fumaranem disoproksylu tenofowiru i lamiwudyną w schemacie dawkowania jeden raz na dobę.

Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Abacavir Accord u pacjentów ze współistniejącymi ciężkimi chorobami wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu Abacavir Accord u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów, u których występowały uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego; pacjentów tych należy kontrolować zgodnie z przyjętymi w praktyce standardami. Jeżeli są dowody na pogorszenie przebiegu choroby wątroby u tych pacjentów, należy 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 przeciwtretowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem działań 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.

Choroby nerek

Produktu Abacavir Accord nie należy podawać pacjentom w końcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 5.2).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) 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 carinii*. 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 zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i te zdarzenia mogą pojawić się 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 CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących abakawir lub inne leki przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu rozwijać się 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.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Mimo że dostępne dane pochodzące z badań klinicznych i obserwacyjnych abakawiru wykazują niespójne wyniki, kilka badań sugeruje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) u pacjentów leczonych abakawirem. W związku z tym przepisując abakawir, należy podjąć działania zmierzające do minimalizacji wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

Ponadto w przypadku leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć alternatywną opcję leczenia w stosunku do schematu zawierającego abakawir.

Substancje pomocnicze

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prawdopodobieństwo interakcji P450 z innymi lekami, w tym z abakawirem jest niskie. Badania *in vitro* wykazały, że abakawir może hamować cytochrom P450 1A1 (CYP 1A1). P450 nie odgrywa głównej roli w metabolizmie abakawiru i abakawir wykazuje ograniczone możliwości hamowania procesów metabolicznych z udziałem enzymu CYP 3A4. *In vitro* wykazano, że abakawir w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje

enzymów CYP 2C9 ani CYP 2D6. Nie obserwowano pobudzenia metabolizmu wątrobowego w badaniach klinicznych. Dlatego też istnieje małe ryzyko interakcji z przeciwwretrowirusowymi inhibitorami proteazy i innymi lekami metabolizowanymi z udziałem głównych enzymów P450. Badania kliniczne wykazały, iż nie występują klinicznie istotne interakcje między abakawirem, zydowudyną i lamiwudyną.

Silne induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, fenobarbital i fenytoina, mogą poprzez swoje działanie na UDP-glukuronylotransferazy nieznacznie obniżać stężenia abakawiru w osoczu.

Etanol: metabolizm abakawiru ulega zmianie podczas jednoczesnego podawania alkoholu - AUC abakawiru wzrasta w tych przypadkach o około 41%. Obserwacje te nie zostały uznane za klinicznie istotne. Abakawir nie wpływa na metabolizm alkoholu.

Metadon: w badaniu farmakokinetyki wykazano, że metadon stosowany jednocześnie z abakawirem podawanym w dawce 600 mg dwa razy na dobę, obniżał o 35% C_{max} i o 1 godzinę wydłużał t_{max} , ale AUC nie ulegało zmianie. Zmiana farmakokinetyki abakawiru, jak się uważa, nie ma znaczenia klinicznego. W tym badaniu abakawir podwyższał o 22% średni ogólnoustrojowy klirens metadonu. Dlatego też nie można wykluczyć pobudzania enzymów metabolizujących leki. Pacjentów leczonych metadonem i abakawirem należy obserwować, gdyż mogą u nich wystąpić objawy odstawienia, wskazujące na zaniżone dawkowanie; czasami może być więc konieczna zmiana dawkowania metadonu.

Retinoidy: retinoidy są eliminowane za pośrednictwem dehydrogenazy alkoholowej. Interakcja z abakawirem jest możliwa, ale nie została zbadana.

Riocyguat: w warunkach *in vitro* abakawir hamuje enzym CYP 1A1. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki riocyguatu (0,5 mg) pacjentom zakażonym HIV, przyjmującym w skojarzeniu abakawir, dolutegrawir i lamiwudynę (w dawce 600 mg/50 mg/300 mg raz na dobę), powodowało około 3-krotne zwiększenie $AUC_{(0-\infty)}$ riocyguatu, w porównaniu do historycznych wartości $AUC_{(0-\infty)}$ riocyguatu, zgłaszanych u osób zdrowych. Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu. W celu sprawdzenia zaleceń dotyczących dawkowania riocyguatu, należy zapoznać się informacją o tym leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiet w ciąży, a w konsekwencji w celu zmniejszenia ryzyka wertykalnego przeniesienia HIV na noworodka, należy brać pod uwagę zarówno dane pochodzące z badań na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie na rozwijające się zarodki i płody u szczurów, ale nie u królików (patrz punkt 5.3). Wykazano działanie rakotwórcze abakawiru na modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Nie jest znane znaczenie kliniczne tych danych dla ludzi. U ludzi wykazano przenikanie abakawiru i (lub) jego metabolitów przez łożysko.

U kobiet w ciąży, w tym u ponad 800, u których stosowano abakawir w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad tysiąca, u których stosowano abakawir w drugim i trzecim trymestrze, nie wykazano wpływu abakawiru na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu i noworodka. Z tych danych wynika, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* i *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 są wydalone do mleka samic szczurów. Abakawir przenika również do mleka ludzkiego. Nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy. Zaleca się, żeby matki zakażone wirusem HIV nie karmiły piersią w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu abakawiru na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań na temat wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku wielu działań niepożądanych nie jest jasne, czy związane są one z abakawirem, z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV, czy też są wynikiem samego procesu chorobowego. Wiele z wymienionych poniżej działań niepożądanych występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów z nadwrażliwością 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 toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka u pacjentów, u których nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

Większość działań niepożądanych nie ograniczała leczenia. Następujące kryteria zostały zastosowane do ich klasyfikacji: bardzo często ($>1/10$), często ($>1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($>1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($>1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: brak łaknienia

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka

Rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka (bez objawów ogólnych)

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka, letarg, osłabienie

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 pochodzących z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 letarg i złe samopoczucie.

<i>Skóra</i>	Wysypka (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)
<i>Układ pokarmowy</i>	Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha , owrzodzenie jamy ustnej
<i>Układ oddechowy</i>	Duszność, kaszel , ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa
<i>Różne</i>	Gorączka, letarg, złe samopoczucie , obrzęki, limfadenopatia, niedociśnienie tętnicze, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia neurologiczne i psychiczne</i>	Bóle głowy , parestezje
<i>Zaburzenia hematologiczne</i>	Limfopenia
<i>Wątroba i trzustka</i>	Podwyższone wyniki badań czynności wątroby , zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>	Bóle mięśni , 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 wykazywali 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) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej 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 (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych

W kontrolowanych badaniach klinicznych niezbyt często występowały nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, przy czym nie było różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupą leczoną abakawirem, a grupą kontrolną.

Dzieci i młodzież

Spośród 1206 pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat włączonych do badania ARROW (COL 105677), 669 przyjmowało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). 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.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano pacjentom abakawir w pojedynczych dawkach do 1200 mg i dawkach dobowych do 1800 mg. Nie notowano działań niepożądanych innych niż zarejestrowane podczas podawania zwykłych dawek. Działanie większych dawek nie jest znane. W przypadku przedawkowania leku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności wdrożyć standardowe leczenie objawowe. Nie wiadomo, czy abakawir może być usuwany z organizmu podczas dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF06.

Mechanizm działania

Abakawir jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI). Jest silnym selektywnym inhibitorem wirusa HIV-1 i HIV-2. Abakawir jest metabolizowany wewnątrzkomórkowo do aktywnej postaci trójfosforanu 5' karbowiru (TP). Badania *in vitro* wykazały, że mechanizm jego działania na wirusa HIV polega na hamowaniu enzymu odwrotnej transkryptazy HIV, następstwem czego jest zakończenie łańcucha i przerwanie cyklu replikacji wirusa. Przeciwwirusowe działanie abakawiru w hodowlach komórkowych nie było antagonizowane, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI): dydanozyną, emtrycytabiną, lamiwudyną, stawudyną, tenofowirem lub zydowudyną, nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) newirapiną lub inhibitorem proteazy (PI) amprenawirem.

Oporność

Oporność in vitro

Oporne na abakawir szczepy wirusa HIV-1 wyizolowano *in vitro* i są one związane ze specyficznymi genotypowymi zmianami w regionie kodonu (kodony M184V, K65R, L74V i Y115F) odwrotnej

transkryptazy (RT). Oporność na abakawir rozwija się stosunkowo powoli *in vitro*, wymagając wielokrotnych mutacji dla klinicznie istotnego zwiększenia w EC₅₀ w porównaniu do dzikiego szczepu wirusa.

Oporność *in vivo* (pacjenci wcześniej nieleczeni)

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%). Wykazano, że dołączenie zydowudyny do schematu leczenia zmniejszało częstość selekcjonowania L74V i K65R podczas stosowania abakawiru (z zydowudyną: 0/40, bez zydowudyny: 15/192, 8%).

Leczenie	Abakawir + Lamiwudyna + Zydowudyna ¹	Abakawir + Lamiwudyna + NNRTI	Abakawir + Lamiwudyna + PI (lub PI/Rytonawir)	Razem
Liczba pacjentów	282	1094	909	2285
Liczba niepowodzeń wirusologicznych	43	90	158	291
Liczba genotypów "On-Therapy"	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAM³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Lamiwudyna + Zydowudyna jest połączeniem stałych dawek lamiwudyny i zydowudyny.
2. W tym 3 niepowodzenia wirusologiczne i 4 niepotwierdzone niepowodzenia wirusologiczne.
3. Liczba pacjentów z ≥ 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 tymidynowy analog zydowudynę (22/86, 26%).

Oporność *in vivo* (pacjenci uprzednio leczeni)

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 4 albo więcej mutacji średnio w 24. tygodniu ($p\leq 0,012$). Dodatkowo wprowadzenie aminokwasu na pozycji 69 lub mutacja Q151M, zazwyczaj znajdowana 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
Brak	15	-0,96	40%
Tylko M184V	75	-0,74	64%
Dowolna pojedyncza mutacja NRTI	82	-0,72	65%

Dowolne dwie mutacje związane z NRTI	22	-0,82	32%
Dowolne trzy mutacje związane z NRTI	19	-0,30	5%
Cztery lub więcej mutacje związane z NRTI	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, didanozyna, 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, didanozynę i lamiwudynę, a M184V z L74V zwiększa krzyżową oporność na abakawir, didanozynę i lamiwudynę. Występowanie mutacji M184V razem z Y115F zwiększa krzyżową oporność na abakawir i lamiwudynę. Właściwe stosowanie abakawiru powinno uwzględniać aktualnie zalecane algorytmy oporności.

Krzyżowa oporność na abakawir i leki przeciwwirusowe innych klas (tj. inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) jest mało prawdopodobna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazane korzyści stosowania abakawiru oparte są głównie na wynikach badań przeprowadzonych u dorosłych pacjentów nieleczonych dotychczas przeciwretrowirusowo, z zastosowaniem schematu dawkowania abakawiru 300 mg dwa razy na dobę, w połączeniu z zydowudyną i lamiwudyną.

Dawkowanie dwa razy na dobę (300 mg)

- *Dorośli nieleczeni przeciwretrowirusowo*

U dorosłych pacjentów abakawir w leczeniu skojarzonym z lamiwudyną i zydowudyną powodował, że odsetek pacjentów z nieoznaczalnym poziomem wirusa (<400 kopii/ml) z odpowiadającym mu wzrostem poziomu komórek CD4 wynosił około 70% (analiza wszystkich pacjentów włączonych do badania przeprowadzona w 48. tygodniu).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo u dorosłych pacjentów porównano działanie skojarzenia abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny ze skojarzeniem indynawiru, lamiwudyny i zydowudyny. Z powodu dużej liczby pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali leczenie (w randomizowanym ramieniu 42% pacjentów przerwało leczenie przed upływem 48. tygodnia) nie można wyciągnąć wniosków dotyczących skuteczności porównywanych zestawów leków w 48. tygodniu leczenia. Niemniej jednak zaobserwowano podobne działanie przeciwwirusowe w grupach przyjmujących abakawir lub indynawir w skojarzeniu z innymi lekami; wyrażone było ono odsetkiem pacjentów z niewykrywalnym poziomem wirusa (≤ 400 kopii/ml, w analizie wszystkich pacjentów włączonych do leczenia (ITT), 47% do 49%; w analizie pacjentów, którzy zakończyli leczenie (AT), 86% do 94% odpowiednio zestawami zawierającymi abakawir lub indynawir), lepsze wyniki uzyskano stosując skojarzenia lekowe z indynawirem, szczególnie w podgrupie pacjentów z wysoką wiremią przed rozpoczęciem leczenia (wartość początkowa wiremii >100 000 kopii/ml, analiza ITT, 46% do 55%; analiza AT, 84% do 93% odpowiednio dla abakawiru i indynawiru).

W wieloośrodkowym kontrolowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą (CNA30024), 654 dorosłych pacjentów zakażonych HIV nieleczonych dotychczas przeciwretrowirusowo zostało zrandomizowanych zarówno do grupy otrzymującej abakawir 300 mg dwa razy na dobę lub zydowudynę 300 mg dwa razy na dobę, obydwie grupy w połączeniu z lamiwudyną 150 mg dwa razy na dobę i efawirenzem 600 mg raz na dobę. Czas trwania podwójnie ślepej próby wynosił co najmniej 48 tygodni. W analizie populacji pacjentów, którzy otrzymali leki (ITT), 70% pacjentów w grupie abakawiru, w porównaniu do 69% pacjentów z grupy zydowudyny uzyskało wirusologiczną odpowiedź w postaci spadku HIV-1 RNA w surowicy do 50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia (przyjęta wartość dla oceny różnic w leczeniu: 0,8; 95% CI – 6,3; 7,9). W analizie pacjentów, którzy zakończyli leczenie (AT) różnice pomiędzy leczonymi grupami były bardziej znaczące: 88% pacjentów w grupie abakawiru w porównaniu do 95% pacjentów z grupy zydowudyny (przyjęta wartość dla oceny różnic w leczeniu: -6,8; 95% CI – 11,8; -1,7). Jednakże obydwie analizy pozostają zgodne z wnioskiem o nie mniejszej skuteczności abakawiru w obydwu badanych grupach.

W randomizowanym (1:1:1), podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu ACT5095 przeprowadzonym z udziałem 1147 wcześniej nieleczonych, dorosłych pacjentów, porównywano 3 schematy leczenia: zydowudyna (ZDV), lamiwudyna (3TC), abakawir (ABC), efawirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Po upływie połowy 32 tygodniowego badania wykazano, że terapia trójnukleotydowa ZDV/3TC/ABC jest mniej skuteczna od pozostałych dwóch, niezależnie od początkowego poziomu wirerii (< lub > od 100 000 kopii/ml), przy czym 26% przypadków z grupy ZDV/3TC/ABC, 16% z grupy ZDV/3TC/EFV i 13% z grupy stosującej schemat czterolekowy oceniono jako niepowodzenie wirusologiczne (RNA HIV >200 kopii/ml). W 48. tygodniu leczenia odsetek pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml wynosił w schematach ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV i ZDV/3TC/ABC/EFV odpowiednio 63%, 80% i 86%. Komisja ds. monitorowania danych dotyczących bezpieczeństwa wstrzymała na tym etapie badania grupy ZDV/3TC/ABC z powodu wysokiego odsetka pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym. Pozostałe grupy kontynuowały badanie w formie zaślepionej. Po upływie połowy 144-tygodniowego badania u 25% pacjentów z grupy ZDV/3TC/ABC/EFV i 26% pacjentów z grupy ZDV/3TC/EFV terapię oceniono jako niepowodzenie wirusologiczne. Nie było znaczącej różnicy w czasie do wystąpienia pierwszego niepowodzenia wirusologicznego ($p=0,73$, log-rank test) pomiędzy tymi dwiema grupami. W badaniu tym dodanie ABC do ZDV/3TC/EFV nie zwiększało skuteczności w sposób znaczący.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
niepowodzenie wirusologiczne (HIV RNA >200 kopii/ml)	32 tygodnie	26%	16%	13%
	144 tygodnie	-	26%	25%
powodzenie wirusologiczne (48 tygodni HIV RNA < 50 kopii/ml)		63%	80%	86%

- Dorośli leczeni przeciwretrowirusowo*

U dorosłych umiarkowanie intensywnie leczonych przeciwretrowirusowo dodanie abakawiru do skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego powodowało nieznaczłą poprawę wyrażoną zmniejszeniem wirerii (średnia zmiana 0,44 log₁₀ kopii/ml w 16. tygodniu).

U pacjentów wcześniej intensywnie leczonych NRTI skuteczność abakawiru jest bardzo mała. Stopień korzystnego działania jako część nowego schematu dawkowania leczenia skojarzonego zależy od czasu i rodzaju stosowanej wcześniej terapii, która mogła wyselekcjonować szczepy wirusa HIV-1 wykazujące krzyżową oporność na abakawir.

Dawkowanie w schemacie raz na dobę (600 mg)

- Dorośli nieleczeni przeciwretrowirusowo*

Dawkowanie abakawiru raz na dobę zostało skutecznie sprawdzone w 48-tygodniowym wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym (CNA30021) u 770 dorosłych pacjentów zakażonych HIV, nieleczonych przeciwretrowirusowo. Byli to głównie bezobjawowi pacjenci zakażeni wirusem HIV (stopień A według Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorobom ang.CDC). Pacjenci zostali randomizowani do grupy otrzymującej abakawir 600 mg raz na dobę lub 300 mg dwa razy na dobę w połączeniu z efawirenzem i lamiwudyną podawaną raz na dobę. Podobną skuteczność kliniczną (punkt oceny dla różnicy skuteczności - 1,7 95% CI-8,4; 4,9) stwierdzono w obydwu schematach leczenia. Mogą zostać wyciągnięte wnioski, że w 95% przedziale ufności rzeczywista różnica w przewadze nie jest większa, niż 8,4% podczas dawkowania dwa razy na dobę. Potencjalne różnice są zbyt małe do wyciągnięcia ogólnego wniosku, że abakawir stosowany raz na dobę ma nie mniejszą skuteczność, niż abakawir stosowany dwa razy na dobę.

Występowała także, ogółem niska częstość niepowodzeń wirusologicznych (poziom wirerii >50 kopii/ml) w obydwu grupach leczenia raz i dwa razy na dobę (odpowiednio 10% i 8%). W małej liczbie próbek analizy genotypowej występowała tendencja do zwiększonej częstości mutacji związanej z lekami NRTI podczas dawkowania w schemacie raz na dobę wobec dawkowania abakawiru w schemacie dwa razy na dobę. Nie można na tej podstawie wyciągnąć jednoznacznych wniosków ze względu na małą liczbę danych

pochodzących z tego badania. Liczba danych z długofalowych badań abakawiru ze stosowaniem dawki raz na dobę (powyżej 48 tygodni) jest obecnie ograniczona.

- *Dorośli leczeni przeciwretrowirusowo*

W badaniu CAL 30001, 182 pacjentów uprzednio leczonych przeciwretrowirusowo z niepowodzeniem wirusologicznym zostało zrandomizowanych i otrzymało leczenie albo tabletką złożoną z abakawiru i lamiwudyny (FDC) raz na dobę albo abakawirem 300 mg dwa razy na dobę oraz lamiwudyną 300 mg raz na dobę, w obydwu schematach leczenia w połączeniu z tenofowirem i PI lub NNRT przez 48 tygodni. Wyniki wskazują, że w grupie otrzymującej FDC skuteczność nie była mniejsza, niż w grupie otrzymującej abakawir stosowany dwa razy na dobę, opierając się na podobnej redukcji RNA HIV mierzonej jako średnie pole pod krzywą minus wyjściowe (odpowiednio: AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ kopii/ml versus $-1,83 \log_{10}$ kopii/ml; 95% CI -0,13, 0,38). Odsetek pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml (50% versus 47%) i <400 kopii/ml (54% versus 57%) był także podobny w obydwu grupach (populacja ITT). Jednakże ze względu na fakt, że istnieją tylko umiarkowane doświadczenia u zakwalifikowanych do badania pacjentów oraz w grupach występowały różne początkowe miana wirusa, wyniki badania należy interpretować z dużą ostrożnością.

W badaniu ESS30008, 260 pacjentów z uzyskaną supresją wirusa w wyniku początkowego zastosowania schematu leczenia abakawir 300 mg plus lamiwudyna 150 mg, obydwa podawane dwa razy na dobę i PI lub NNRTI zostało zrandomizowanych do grupy kontynuującej to leczenie lub przechodzili na leczenie abakawir i lamiwudyna (FDC) plus PI lub NNRTI przez 48 tygodni.

Wyniki wskazują, że leczenie w grupie związanej ze stosowaniem produktu abakawir plus lamiwudyna (FDC) było związane z podobną odpowiedzią wirusologiczną (nie mniej skuteczną), w porównaniu do grupy abakawir plus lamiwudyna, bazując na odsetku pacjentów z RNA HIV -1 <50 kopii/ml (odpowiednio 90% i 85%, 95% CI -2,7; 13,5).

Dodatkowe informacje

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abakawiru w wielu różnych wielolekowych schematach leczenia nie została jeszcze w pełni oceniona (szczególnie w połączeniach z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy).

Abakawir przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) (patrz punkt 5.2) i jak wykazano, zmniejsza w nim poziom RNA HIV-1. Jednakże nie ma to wpływu na stan neuropsychiczny pacjentów z zespołem otępiennym w przebiegu AIDS.

Dzieci i młodzież

Randomizowane porównanie dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące schematy dawkowania raz na dobę i dwa razy na dobę, przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wieloośrodkowego, kontrolowanego badania u pacjentów zakażonych HIV w 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 zrandomizowanych 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 tym badaniu klinicznym nie uzyskano danych dotyczących dzieci w wieku poniżej jednego roku życia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

Odpowiedź wirusologiczna na podstawie miana HIV-1 RNA w osoczu mniejszego niż 80 kopii/ml w tygodniu 48. i tygodniu 96., po zastosowaniu abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę w porównaniu ze stosowaniem dwa razy na dobę, u pacjentów zrandomizowanych w badaniu ARROW (analiza obserwacyjna)

	Dwa razy na dobę N (%)	Raz na dobę N (%)
Tydzień 0 (po ≥ 36 tygodniach leczenia)		
HIV-1 RNA w osoczu <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-4,8% (95% CI -11,5% to +1,9%), p=0,16	
Tydzień 48		
HIV-1 RNA w osoczu <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-1,6% (95% CI -8,4% to +5,2%), p=0,65	
Tydzień 96		
HIV-1 RNA w osoczu <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-2,3% (95% CI -9,3% to +4,7%), p=0,52	

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%, w zakresie osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego, <80 kopii/ml w tygodniu 48., jak i w tygodniu 96. (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych wyników badanych mian progowych (<200 kopii/ml, <400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wszystkie wyniki zmieściły się w marginesie równoważności.

Analiza podgrup w zakresie 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 analizowania danych.

W oddzielnym badaniu porównującym niezaślepienie leczenie skojarzone z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTI) - w sposób zaślepiiony podawanych z nelfinawirem lub bez nelfinawiru - u dzieci, u większego odsetka leczonych abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną (71%) lub abakawirem w skojarzeniu z zydowudyną (60%) obserwowano miano HIV-1 RNA ≤400 kopii/ml w tygodniu 48., w porównaniu do leczonych lamiwudyną w skojarzeniu z zydowudyną (47%) [p=0,09, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. Intention to treat analysis]. Podobnie, u większego odsetka dzieci leczonych z zastosowaniem leczenia skojarzonego zawierającego abakawir, obserwowano miano HIV-1 RNA ≤50 kopii/ml w tygodniu 48. (odpowiednio 53%, 42% i 28%, p=0,07).

W badaniu farmakokinetycznym (PENTA 15) u czworga uczestników z kontrolowaną wiremią w wieku poniżej 12 miesięcy zmieniono schemat dawkowania z abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną podawanego w postaci roztworu doustnego dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę. U trzech z nich miano wirusa było niewykrywalne, a u jednego miano HIV-RNA w osoczu wynosiło 900 kopii/ml w tygodniu 48. U żadnego z nich nie zaobserwowano żadnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność u dorosłych podanego doustnie abakawiru wynosi około 83%. Po podaniu doustnym średni czas (t_{max}) do uzyskania maksymalnego stężenia abakawiru w surowicy (C_{max}) wynosi ok. 1,5 h po podaniu w postaci tabletek i około 1,0 h po podaniu w postaci roztworu.

W zakresie dawek terapeutycznych po podaniu 300 mg abakawiru średnie (CV) w stanie stacjonarnym, C_{max} i C_{min} wynosiły odpowiednio w przybliżeniu 3,00 µg/ml (30%) i 0,01 µg/ml (99%). Średnie (CV) AUC po podaniu leku co 12 godzin wynosi 6,02 µg·h/ml (29%), co odpowiada dobowemu AUC w przybliżeniu 12,0 µg·h/ml. Wartość C_{max} dla roztworu doustnego jest nieco większa niż dla tabletek. Po podaniu tabletki abakawiru w dawce 600 mg, średnie (CV) abakawiru C_{max} wynosiło w przybliżeniu 4,26 µg/ml (28%)

i średnie (CV) AUC_{∞} wynosiło 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Posiłki powodują przedłużenie wchłaniania i obniżenie C_{max} , ale nie wpływają na stężenia całkowite w osoczu (AUC). Dlatego też produkt Abacavir Accord może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Podanie rozkruszonych tabletek z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu nie ma prawdopodobnie wpływu na farmaceutyczną jakość leku i nie jest spodziewane zaburzenie działania klinicznego. Wniosek ten jest oparty na danych fizykochemicznych i farmakokinetycznych, z założeniem, że pacjent rozkrusza i przyjmuje 100% tabletki a następnie natychmiast ją połyka.

Dystrybucja

Po podaniu leku dożylnie, pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg, co wskazuje na swobodne przenikanie abakawiru do tkanek.

Badania u pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały dobre przenikanie abakawiru do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), przy czym stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu mieści się w zakresie 30 do 44%. Obserwowane wartości maksymalnych stężeń są 9-krotnie wyższe niż IC_{50} abakawiru, wynoszące 0,08 $\mu\text{g/ml}$ lub 0,26 μM , gdy abakawir był podawany w dawce 600 mg dwa razy na dobę.

W badaniach *in vitro* wykazano, że abakawir w stężeniach terapeutycznych łączy się słabo lub umiarkowanie z białkami osocza ludzkiego (ok. 49%). To wskazuje na małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z innymi lekami, polegających na wypieraniu z połączeń białkowych.

Metabolizm

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalone w postaci niezmienionej 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% podanej dawki. Metabolity są wydalone z moczem.

Eliminacja

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

Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W badaniu przeprowadzonym u 20 pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących abakawir w dawce 300 mg dwa razy na dobę, z tylko jedną dawką 300 mg przyjętą przed 24 godzinnym okresem pobierania próbek, wewnątrzkomórkowy średni geometryczny końcowy okres półtrwania karbowiru-TP w stanie stacjonarnym wyniósł 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 ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{\text{max}24,ss} + 99\%$ i $C_{\text{trough}} + 18\%$) niż podczas dawkowania w schemacie 300 mg dwa razy na dobę. W podsumowaniu, podobnej wewnątrzkomórkowej kinetyki należy się spodziewać dla abakawiru w dawce 600 mg podawanego raz na dobę. Wyniki te uzasadniają stosowanie abakawiru w dawce 600 mg na dobę w leczeniu pacjentów zakażonych HIV. Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo abakawiru podawanego raz na dobę wykazano w podstawowym badaniu klinicznym (CNA30021, patrz punkt 5.1 Doświadczenia kliniczne).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetykę abakawiru przebadano u pacjentów

z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień 5-6 w skali Child-Pugh) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg; mediana (zakres) wartości AUC wyniosła 24,1 (10,4 do 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 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.

Nie zaleca się stosowania abakawiru u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Abakawir jest głównie metabolizowany przez wątrobę i około 2% leku jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Właściwości farmakokinetyczne abakawiru u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek są podobne, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Dlatego też nie jest konieczne zmniejszenie dawki abakawiru u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Biorąc pod uwagę ograniczone doświadczenie należy unikać stosowania produktu Abacavir Accord u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek.

Dzieci i młodzież

Jak wynika z badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci, abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany po podaniu w postaci roztworu doustnego i tabletek. Wykazano, że ekspozycja na abakawir znajdujący się w osoczu jest jednakowa w przypadku zastosowania każdej z postaci, po podaniu takich samych dawek. U dzieci otrzymujących abakawir w postaci roztworu doustnego zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, stwierdzono ekspozycję na abakawir znajdujący się w osoczu, w zakresie wartości obserwowanych u dorosłych. U dzieci otrzymujących abakawir w postaci tabletek doustnych zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, stwierdzono większą ekspozycję na abakawir znajdujący się w osoczu niż u dzieci otrzymujących roztwór doustny, ponieważ w postaci tabletek doustnych przyjmowane są większe dawki w mg/kg mc.

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa, aby zalecać stosowanie produktu Abacavir Accord u dzieci poniżej 3 miesięcy życia. Dostępne ograniczone dane wskazują, że dawka 2 mg/kg mc. w postaci roztworu doustnego podana noworodkom poniżej 30. dnia życia zapewnia podobne lub większe AUC, jak dawka 8 mg/kg mc. w postaci roztworu doustnego podawana starszym dzieciom.

Dane farmakokinetyczne uzyskano z trzech badań farmakokinetycznych (PENTA 13, PENTA 15 i podbadanie ARROW PK), do których włączono dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowanie wartości AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) abakawiru znajdującego się w osoczu w stanie stacjonarnym oraz statystyczne porównania schematów doustnego podawania raz na dobę i dwa razy na dobę w przeprowadzonych badaniach.

Badanie	Grupa wiekowa	Abakawir 16 mg/kg mc. raz na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Abakawir 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Porównanie dawkowania raz na dobę <i>versus</i> dwa razy na dobę Współczynnik średnich GLS (90% CI)
ARROW PK podbadanie część 1	od 3 do 12 lat (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	od 2 do 12 lat (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	od 3 do 36 miesięcy	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

	(N=18)			
--	--------	--	--	--

W badaniu PENTA 15, średnia geometryczna wartości AUC (0-24) (95% CI) abakawiru znajdującego się w osoczu u czterech osób w wieku poniżej 12 lat, u których zmieniono schemat dawkowania z dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę (patrz punkt 5.1) wyniosła 15,9 (8,86; 28,5) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ przy dawkowaniu raz na dobę oraz 12,7 (6,52; 24,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ przy podawaniu dwa razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie badano właściwości farmakokinetycznych abakawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Abakawir nie wykazywał działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale wykazywał aktywność *in vitro* w testach aberracji chromosomowych w limfocytach ludzkich, w testach na komórkach chłoniaka myszy oraz *in vivo* w testach mikrojądrowych. Jest to zgodne ze znaną aktywnością innych analogów nukleozydów. Wyniki tych badań wskazują, że abakawir ma słabe właściwości powodowania uszkodzeń chromosomów w zastosowanych wysokich stężeniach zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*.

Badania rakotwórczości przeprowadzone u myszy i szczurów, 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. Ogólnoustrojowe narażenie na lek u myszy i szczurów, które nie wywoływało tych działań, było od 3 do 7 razy większe, niż występujące u ludzi podczas leczenia abakawirem. Chociaż ryzyko wywołania działania rakotwórczego u ludzi nie jest znane, te dane sugerują, że nad ryzykiem wywołania działania rakotwórczego u ludzi przeważają potencjalne korzyści kliniczne.

W przedklinicznych badaniach toksykologicznych stwierdzono, że leczenie abakawirem powoduje zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Nie ma dowodów pochodzących 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 łagodne zmiany degeneracyjne mięśnia sercowego myszy i szczurów w następstwie podawania abakawiru przez 2 lata. Ogólnoustrojowe narażenie na lek było od 7 do 24 razy większe niż to, którego można się spodziewać u ludzi. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało określone.

W badaniach wpływu toksycznego na rozrodczość, obserwowano działania toksyczne na rozwój zarodków i płodów u szczurów, ale nie u królików. Obserwowano między innymi zmniejszenie masy płodów, obrzęk płodów i wzrost częstości występowania zmian budowy lub wad rozwojowych układu kostnego, wczesne wewnątrzmaciczne zgony i martwe płody. Z powodu występowania działań toksycznych na zarodki i płody nie można wyciągnąć wniosków co do potencjalnych działań teratogennych abakawiru.

W badaniach płodności u szczurów wykazano, że abakawir nie wywierał żadnego wpływu na płodność samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna PH102
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry yellow 85F520373:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 3350

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium zawierające 30, 60, 90 i 120 tabletek, w tekturowym pudełku.
Blistry z folii Aluminium/Aluminium zawierające 30, 60, 90 i 120 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26073

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 listopada 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.10.2023