

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

źółćień pomarańczowa (E 110), lak: 1,4 mg na tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Pomarańczowa, obustronnie wypukła tabletki powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 20,6 mm x 9,1 mm, z napisem „300” wytłoczonym na jednej stronie i „600” na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Abacavir + Lamivudine Sandoz 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 należy przeprowadzić badanie na obecność 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

Produkt leczniczy Abacavir + Lamivudine Sandoz powinien przepisywać lekarz z doświadczeniem w leczeniu zakażeń HIV.

#### Dawkowanie

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

Zalecaną dawką produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz jest 1 tabletki raz na dobę.

##### *Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg*

Nie zaleca się stosowania produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, gdyż tabletki zawiera ustaloną dawkę, której nie można zmniejszyć.

Produkt leczniczy Abacavir + Lamivudine Sandoz to tabletki zawierające ustaloną dawkę i nie należy go przepisywać pacjentom, u których jest konieczna modyfikacja dawki. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia lub dostosowanie dawki jednej z substancji czynnych, dostępne są oddzielne

produkty lecznicze zawierające abakawir lub lamiwudynę. W takim wypadku lekarz powinien zapoznać się z dostępną informacją o każdym z tych leków.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci 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, zaleca się stosowanie produktu leczniczego w tej grupie wiekowej ze szczególną ostrożnością.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się stosowania produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, gdyż nie można dostosować dawki leku (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Abakawir jest metabolizowany głównie przez wątrobę. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub poważnymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego stosowanie abakawiru z lamiwudyną nie jest zalecane, chyba że zostanie to uznane za konieczne. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 w skali Childa-Pugha) konieczna jest ścisła kontrola i jeśli to możliwe, kontrolowanie stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

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

Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Podanie doustne

Abacavir + Lamivudine Sandoz można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

### **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 przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania abakawiru i lamiwudyny. Nie ma dodatkowych środków ostrożności ani ostrzeżeń dotyczących abakawiru z lamiwudyną.

Wprawdzie wykazano, że skuteczna supresja wirusa w wyniku leczenia przeciwretrowirusowego znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można jednak 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 (patrz punkt 4.8), charakteryzujących się gorączką i (lub) wysypką z innymi objawami wskazującymi na zmiany wielonarządowe. Podczas stosowania abakawiru obserwowano reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich zagrażały życiu, a w rzadkich wypadkach, gdy nie wdrożono odpowiedniego postępowania, zakończyły się zgonem.

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

Dlatego należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Przed rozpoczęciem leczenia należy zawsze udokumentować status nosicielstwa HLA-B\*5701.
- Nigdy nie należy rozpoczynać stosowania produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz u pacjentów z HLA-B\*5701 ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B\*5701, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir (np. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości, **stosowanie produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz należy natychmiast przerwać**, nawet u pacjentów bez alleli HLA-B\*5701. Opóźnienie odstawienia produktu leczniczego po wystąpieniu nadwrażliwości może spowodować wystąpienie zagrażającej życiu reakcji.
- Po przerwaniu leczenia produktem Abacavir + Lamivudine Sandoz z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir** (tj. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Ponowne rozpoczęcie stosowania produktów leczniczych 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 zmniejszenie ciśnienia tętniczego i zgon.
- W celu uniknięcia ponownego przyjęcia abakawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby usunęli pozostałe tabletki produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz.

#### **Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir**

Reakcje nadwrażliwości na abakawir zostały dobrze scharakteryzowane podczas badań klinicznych i w okresie obserwacji po wprowadzeniu abakawiru do obrotu. Objawy zwykle występowały w ciągu pierwszych sześciu tygodni (mediana czasu do ich wystąpienia: 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 przedmiotowe i podmiotowe objawy obserwowane w przebiegu reakcji nadwrażliwości na abakawir są opisane szczegółowo w punkcie 4.8 („Opis wybranych działań niepożądanych”), w tym objawy oddechowe i 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 związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się podczas trwania leczenia i mogą zagrażać życiu. Objawy te zwykle ustępują po odstawieniu abakawiru.

W rzadkich przypadkach 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”). Podawanie abakawiru należy wznowić w warunkach łatwego dostępu pomocy medycznej.

#### **Masa ciała i parametry metaboliczne**

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego możliwe jest zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą częściowo wiązać się z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów istnieją w niektórych przypadkach dowody na wpływ leczenia, ale zwiększenia masy ciała nie można w przekonujący sposób powiązać z żadnym szczególnym leczeniem. Kontrolowanie stężenia lipidów i glukozy we krwi ma odniesienie do ustalonych wytycznych dotyczących leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia lipidowe należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

### Zapalenie trzustki

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

### Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego

- Potrójna terapia nukleozydami: odnotowano przypadki znacznej nieskuteczności wirusologicznej i nagłej oporności we wczesnym stadium, gdy abakawir i lamiwudynę podawano jednocześnie z fumanem dizoproksylu tenofowiru w dawkowaniu jeden raz na dobę.
- Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego podczas stosowania abakawiru z lamiwudyną mogłoby być większe niż w przypadku innych opcji leczenia (patrz punkt 5.1).

### Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności abakawiru z lamiwudyną u pacjentów z istniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności 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 zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwwirusowego. Stan pacjentów należy kontrolować zgodnie z przyjętymi w praktyce standardami. Jeśli 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 przeciwwirusowemu występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem reakcji niepożądanych dotyczących wątroby. W razie skojarzonej terapii przeciwwirusowej w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

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

Jeżeli leczenie produktem Abacavir + Lamivudine Sandoz u pacjentów jednocześnie zakażonych HBV zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno czynności wątroby, jak i markerów replikacji HBV, gdyż odstawienie lamiwudyny może spowodować ostre nasilenie objawów zapalenia wątroby (patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających lamiwudynę, które są wskazane w leczeniu zakażenia HBV).

### Zaburzenia mitochondrialne w wyniku ekspozycji na analogi nukleozydów i nukleotydy w okresie płodowym

Analogi nukleozydów i nukleotydy mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, a w największym stopniu dotyczy to stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności mitochondriów u niemowląt bez zakażenia HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów: dotyczyły one w przeważającej mierze schematów leczenia obejmujących zydowudynę. Główne zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmiany hematologiczne (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (hiperlaktemia, zwiększona aktywność lipazy). Zaburzenia te były często przemijające. Rzadko zgłaszano występujące z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (nadmierne napięcie mięśni, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający, czy trwałe. Te informacje należy rozważyć u każdego dziecka, które było narażone w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydy i u którego wystąpiły poważne objawy kliniczne o nieznanym etiologii, zwłaszcza o charakterze neurologicznym. W razie wystąpienia u nich przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na zaburzenia

czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania. Te wyniki nie zmieniają obecnych zaleceń dotyczących stosowania terapii przeciwtretowirusowej u kobiet w ciąży w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów z zakażeniem HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić 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. Znaczącymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (tzw. pneumocystoza, PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego należy ocenić i zastosować w razie konieczności odpowiednie leczenie. Zgłaszano również występowanie chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego (reaktywacji immunologicznej); jednak zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i te zdarzenia mogą pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### Martwica kości

Wprawdzie uważa się, że etiologia tego zaburzenia jest wieloczynnikowa (w tym stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu CART. Pacjentom należy poradzić, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy poinformować, że abakawir z lamiwudyną lub inne leki przeciwtretowirusowe nie powodują wyleczenia zakażenia HIV i że mogą u nich w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci ci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy z doświadczeniem w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

#### Zawał mięśnia sercowego

Badania obserwacyjne wykazały związek między zawałem serca, a stosowaniem abakawiru. Badania te dotyczyły głównie pacjentów wcześniej leczonych lekami przeciwtretowirusowymi. Dane z badań klinicznych wykazały ograniczoną liczbę zawałów serca i na ich podstawie nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Dostępne dane z obserwacyjnych kohort i z randomizowanych badań wykazują pewną niespójność, więc nie można na ich podstawie potwierdzić ani wykluczyć przyczynowego związku między leczeniem abakawirem a ryzykiem zawału serca. Dotychczas nie określono biologicznego mechanizmu, który mógłby wyjaśniać możliwość zwiększenia ryzyka. Przepisując produkt leczniczy Abacavir + Lamivudine Sandoz należy podjąć działania zmierzające do minimalizacji wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

#### Interakcje z lekami

Produktu leczniczego Abacavir + Lamivudine Sandoz nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę.

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Abacavir + Lamivudine Sandoz zawiera barwnik azowy – żółcień pomarańczową, który może powodować reakcje alergiczne.

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

Produkt leczniczy Abacavir + Lamivudine Sandoz zawiera abakawir i lamiwudynę, dlatego wszystkie

interakcje rozpoznane dla tych substancji czynnych odnoszą się również do niego. Badania kliniczne nie wykazały istotnych klinicznie interakcji między abakawirem i lamiwudyną.

Abakawir jest metabolizowany przez UDP-glukuronylotransferazy (UGT) i dehydrogenazę alkoholową. Jednoczesne podawanie z induktorami lub inhibitorami enzymów UGT lub ze związkami eliminowanymi przez dehydrogenazę alkoholową może zmieniać ekspozycję na abakawir. Lamiwudyna jest usuwana z organizmu przez nerki. W aktywnym wydzielaniu nerkowym lamiwudyny do moczu uczestniczą nośniki kationów organicznych (ang. organic cation transporters, OCT). 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 CYP3A4, CYP2C9 lub CYP2D6), nie są również ani induktorami, ani inhibitorami enzymów tego układu. Dlatego małe jest prawdopodobieństwo interakcji z przeciwretrowirusowymi inhibitorami proteazy, nienukleozydami i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem enzymów P450.

Produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz nie należy przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

Poniższej listy interakcji nie należy uważać za wyczerpującą - jest ona reprezentatywna dla badanych grup leków.

<b>Leki według grupy terapeutycznej</b>	<b>Interakcja Zmiana średnich geometrycznych (%) (Możliwy mechanizm)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<b>LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE</b>		
Dydanozyna + abakawir	Nie badano interakcji	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Dydanozyna + lamiwudyna	Nie badano interakcji	
Zydowudyna + abakawir	Nie badano interakcji	
Zydowudyna + lamiwudyna	Lamiwudyna: AUC ↔	
Zydowudyna 300 mg w dawce pojedynczej  Lamiwudyna 150 mg w dawce pojedynczej	Zydowudyna: AUC ↔	
Emtrycytabina + lamiwudyna		Ze względu na podobieństwa, produktu leczniczego Abacavir + Lamivudine Sandoz nie należy stosować jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina.
<b>LEKI PRZECIWKAZAŹNE</b>		
Trimetoprim + sulfametoksazol  (ko-trimoksazol) + abakawir	Nie badano interakcji.	Modyfikacja dawki produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz nie jest konieczna.
Trimetoprim + sulfametoksazol  (ko-trimoksazol) + lamiwudyna (160 mg + 800 mg raz na dobę przez 5 dni + 300 mg w dawce pojedynczej)	Lamiwudyna: AUC ↑40%  Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol : AUC ↔  (hamowanie aktywności nośnika kationów organicznych)	Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie z ko-trimoksazolem, należy obserwować stan kliniczny pacjenta. Nie badano stosowania dużych dawek trimetoprimu z sulfametoksazolem w leczeniu zapalenia płuc wywołanego

		przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) i toksoplazmozy, więc należy go unikać.
<b>LEKI PRZECIWPRAŃKOWE</b>		
Ryfampicyna + abakawir	Nie badano interakcji.  Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu wskutek indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do określenia zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania.
Ryfampicyna + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>		
Fenobarbital + abakawir	Nie badano interakcji.  Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu wskutek indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do określenia zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania.
Fenobarbital + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Fenytoina + abakawir	Nie badano interakcji.  Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu wskutek indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do określenia zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania.  Należy kontrolować stężenie fenytoiny.
Fenytoina + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
<b>LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H<sub>2</sub>)</b>		
Ranitydyna + abakawir	Nie badano interakcji.	Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.
Ranitydyna + lamiwudyna	Nie badano interakcji.  Klinicznie istotna interakcja jest mało prawdopodobna. Ranitydyna jest eliminowana tylko częściowo przez nerkowy system nośników kationów organicznych.	
Cymetydyna + abakawir	Nie badano interakcji.	Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.
Cymetydyna + lamiwudyna	Nie badano interakcji.  Klinicznie istotna interakcja jest mało prawdopodobna. Cymetydyna jest eliminowana tylko częściowo przez nerkowy system nośników kationów organicznych.	
<b>LEKI CYTOTOKSYCZNE</b>		
Kladrybina + lamiwudyna	Nie badano interakcji.  Lamiwudyna hamuje <i>in vitro</i> wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych stwarza ryzyko utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w leczeniu skojarzonym. Także niektóre objawy kliniczne	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lamiwudyny i kladrybiny (patrz punkt 4.4).

	potwierdzają możliwość interakcji między lamiwudyną a kladrybiną.	
<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 ↔  $C_{max}$ ↓35%  Metadon: CL/F ↑22%	Modyfikacja dawki produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz nie jest konieczna.  U większości pacjentów modyfikacja dawki metadonu jest mało prawdopodobna; sporadycznie może być konieczne ponowne dobranie jego dawki.
Metadon + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
<b>RETINOIDY</b>		
Retinoidy (np. izotretynoina) + abakawir	Nie badano interakcji.  Możliwa interakcja wynikająca ze wspólnego szlaku eliminacji z udziałem dehydrogenazy alkoholowej.	Brak wystarczających danych do określenia zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania.
Retinoidy (np. izotretynoina) + lamiwudyna  Brak badań 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 aktywności dehydrogenazy alkoholowej)	Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.
Etanol + lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Sorbitol w roztworze (3,2 g, 10,2 g, 13,4g ) /lamiwudyna	Lamiwudyna podana doustnie w pojedynczej dawce 300 mg  Lamiwudyna: AUC ↓ 14%, 32%, 36% $C_{max}$ ↓ 28%; 52%, 55%	Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego podawania abakawiru z lamiwudyną razem z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne działające osmotycznie polialkohole lub alkohole monosacharydowe (np. ksylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy rozważyć częstsze kontrolowanie miana HIV-1.

Skróty: ↑ = zwiększenie; ↓ = zmniejszenie; ↔ = brak istotnej zmiany; AUC = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu;  $C_{max}$  = maksymalne obserwowane stężenie; CL/F = pozorny klirens po podaniu doustnym

#### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

##### Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków



przeciwwirusowych 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 z badań na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie abakawiru na rozwijające się zarodki i płody u szczurów, ale nie u królików, zaś badania lamiwudyny wykazały zwiększoną częstość wczesnych zgonów zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Abakawir z lamiwudyną mogą hamować replikację DNA komórkowego i wykazano działanie rakotwórcze abakawiru na modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Kliniczne znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane. U ludzi wykazano przenikanie abakawiru i lamiwudyny przez łożysko.

U kobiet w ciąży otrzymujących abakawir (ponad 800 kobiet, u których abakawir stosowano w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad 1000, u których abakawir stosowano w drugim i trzecim trymestrze), a także u kobiet w ciąży otrzymujących lamiwudynę (ponad 1000 kobiet, u których lamiwudynę stosowano w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad 1000, u których lamiwudynę stosowano w drugim i trzecim trymestrze) nie wykazano wpływu abakawiru na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu/novorodka. Nie ma danych dotyczących stosowania abakawiru z lamiwudyną w czasie ciąży, ale z powyższych danych wynika, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne.

U kobiet zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby i leczonych produktem leczniczym zawierającym lamiwudynę (takim jak Abacavir + Lamivudine Sandoz), które w trakcie leczenia zaszyły w ciąży, należy rozważyć możliwość nawrotu zapalenia wątroby po odstawieniu lamiwudyny.

#### *Zaburzenia mitochondrialne*

Wykazano *in vitro* i *in vivo*, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Istnieją doniesienia o zaburzeniach 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 też do mleka kobiecego.

Na podstawie danych od ponad 200 par matka-dziecko leczonych z powodu zakażenia HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy niemowląt karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w surowicy matki) i stopniowo zmniejszają się do niewykrywalnego poziomu, kiedy dzieci karmione piersią osiągną wiek 24 tygodni. Nie ma dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

Zaleca się, aby matki zakażone HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły piersią w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

#### Płodność

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

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

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy rozważaniu możliwości podjęcia przez pacjenta tych czynności należy brać pod uwagę jego stan kliniczny i profil działań niepożądanych abakawiru z lamiwudyną.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane odnotowane dla abakawiru z lamiwudyną odpowiadały znanemu profilowi bezpieczeństwa abakawiru i lamiwudyny podawanych w postaci oddzielnych produktów leczniczych. W przypadku wielu reakcji niepożądanych nie jest jasne, czy są one związane z substancjami czynnymi, z szeregiem innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu HIV, czy też są wynikiem samego procesu chorobowego.

Wiele z wymienionych niżej reakcji niepożądanych występuje często u pacjentów z nadwrażliwością na abakawir (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka). Dlatego pacjentów z którymkolwiek z tych objawów należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). W bardzo rzadkich przypadkach, gdy nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir, stwierdzano rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. W takich wypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, których związek z abakawirem lub lamiwudyną uznany został za co najmniej możliwy, wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz bezwzględną częstością. Częstość działań niepożądanych określono następująco: 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 (obie sporadycznie ciężkie), małopłytkowość  <i>Bardzo rzadko:</i> aplazja układu czerwono krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Często:</i> nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często:</i> jadłowstręt <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> neuropatia obwodowa (lub parestezje)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		<i>Często:</i> kaszel, objawy ze strony nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i> nudności, wymioty, biegunka  <i>Rzadko:</i> zapalenie trzustki (ale związek przyczynowy ze stosowaniem abakawiru nie jest pewny)	<i>Często:</i> nudności, wymioty, ból lub kurcze brzucha, biegunka  <i>Rzadko:</i> zwiększenie aktywności amylazy w surowicy. Zgłaszano 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 naczyńnioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		<i>Często</i> : ból stawów, choroby mięśni  <i>Rzadko</i> : rabdomioliza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często</i> : gorączka, letarg, uczucie zmęczenia	<i>Często</i> : uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, gorączka

#### Opis wybranych reakcji niepożądanych

##### Reakcje nadwrażliwości na abakawir

Niżej wymieniono przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji nadwrażliwości. Zostały one zidentyfikowane albo w badaniach klinicznych, albo wynikają z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu abakawiru do obrotu. Objawy odnotowane **u co najmniej 10%** pacjentów z reakcją nadwrażliwości zaznaczono 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, ale występowały reakcje bez wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego lub objawy ogólnoustrojowe, takie jak ospałość i złe samopoczucie.

##### *Skóra*

**Wysypka** (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)

##### *Układ pokarmowy*

**Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha**,  
owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej

##### *Układ oddechowy*

**Duszność, kaszel**, ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa

##### *Różne*

**Gorączka, letarg, złe samopoczucie**,  
obrzęki, limfadenopatia, niedociśnienie tętnicze, zapalenie spojówek, anafilaksja

##### *Zaburzenia neurologiczne i psychiczne*

**Bóle głowy**, parastezje

##### *Zaburzenia hematologiczne*

Limfopenia

##### *Wątroba i trzustka*

**Zwiększone wyniki badań czynności wątroby**, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby

##### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe*

**Bóle mięśni**, rzadko rozpad mięśni, ból stawów, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej

### *Zaburzenia urologiczne*

Zwiększone stężenie kreatyniny,  
niewydolność nerek

Objawy związane z reakcjami nadwrażliwości nasilają się w trakcie leczenia i mogą zagrażać życiu, a w rzadkich wypadkach prowadzić 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 odstawieniem abakawiru 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 możliwe jest zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi.

### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również występowanie chorób autoimmunologicznych (tj. choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu odpornościowego (reaktywacji immunologicznej); jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

### *Martwica kości*

Odnotowano przypadki martwicy kości, głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu. Częstość 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 pediatrycznej (w wieku od 12 miesięcy do  $\leq 17$  lat) otrzymywało abakawir z lamiwudyną raz lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). W obrębie tej grupy 104 zakażonych HIV-1 pacjentów o masie ciała co najmniej 25 kg otrzymywało abakawir i lamiwudynę w postaci złożonego produktu leczniczego podawanego raz na dobę. W porównaniu z dorosłymi, nie stwierdzono u dzieci i młodzieży dodatkowych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem stosowania przy dawkowaniu raz lub dwa razy na dobę.

### 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłaszano szczególnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych po ostrym

przedawkowaniu abakawiru lub lamiwudyny, oprócz wymienionych jako działania niepożądane.

W razie przedawkowania pacjenta należy obserwować, czy nie występują u niego objawy działania toksycznego (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności wdrożyć standardowe leczenie objawowe. Ponieważ lamiwudynę można usunąć z organizmu metodą dializy, w leczeniu przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, choć nie zostało to zbadane. Nie wiadomo, czy abakawir może być usuwany z organizmu metodą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego w leczeniu zakażeń HIV, złożone; Kod ATC: J05AR02

#### *Mechanizm działania*

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

W warunkach *in vitro* nie obserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (badane leki: dydanozyna, newirapina i zydowudyna). Przeciwwirusowe działanie abakawiru w hodowlach komórkowych nie było antagonizowane, gdy lek był stosowany razem z NRTI: dydanozyną, emtrycytabiną, stawudyną, tenofowirem lub zydowudyną, nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) newirapiną lub inhibitorem proteazy (PI) amprenawirem.

#### *Działanie przeciwwirusowe in vitro*

Wykazano, że zarówno 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 (ang. peripheral blood lymphocytes, PBLs,) i monocytów (makrofagów). Stężenie leku konieczne do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50% ( $EC_{50}$ ) lub stężenie hamujące 50% ( $IC_{50}$ ) zmieniały się w zależności od wirusa i rodzaju komórki żywiciela.

Średnie wartości  $EC_{50}$  abakawiru wobec laboratoryjnych szczepów HIV-1<sub>IIIB</sub> i HIV-1<sub>HXB2</sub> mieściły się w zakresie od 1,4 do 5,8  $\mu$ M. Mediany lub średnie wartości  $EC_{50}$  lamiwudyny wobec szczepów laboratoryjnych HIV-1 zawierały się w zakresie od 0,007 do 2,3  $\mu$ M. Średnie  $EC_{50}$  w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-2 (LAV2 i EHO) abakawiru zawierały się w zakresie od 1,57 do 7,5  $\mu$ M, a lamiwudyny od 0,16 do 0,51  $\mu$ M.

Wartości  $EC_{50}$  abakawiru wobec grupy M podtypów (A-G) HIV-1 zawierały się w zakresie od 0,002 do 1,179  $\mu$ M, wobec grupy O od 0,022 do 1,21  $\mu$ M, a wobec izolatów HIV-2: od 0,024 do 0,49  $\mu$ M. Wartości  $EC_{50}$  lamiwudyny w stosunku do podtypów (A-G) HIV-1 zawierały się w zakresie od 0,001 do 0,170  $\mu$ M, w stosunku do grupy O od 0,030 do 0,160  $\mu$ M, a w stosunku do izolatów HIV-2 od 0,002 do 0,120  $\mu$ M 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 mediany 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 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 zarówno na abakawir, jak i na lamiwudynę. W jednym badaniu występowały 104 wyodrębnione szczepy, które zawierały podtypy A i A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) oraz krążące formy rekombinowane (ang. circulating recombinant forms, CRFs) AD (n=9), CD (n=1) i 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 oraz trzecie badanie 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 jako pierwsze i powodowało dwukrotne zwiększenie 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 częściej 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<sub>50</sub> dla dzikiego wirusa HXB2 wynosi 0,24 do 0,6 μM, podczas gdy IC<sub>50</sub> dla HXB2 zawierającego M184V wynosi >100 do 500 μM.

## 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 z wartościami początkowymi (45%), albo wyselekcjonowanie tylko mutacji M184V lub M184I (45%). Całkowita częstość wyselekcjonowania mutacji M184V lub M184I była duża (54%), a mniej częsta była selekcja mutacji L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%) (patrz poniższa tabela). Wykazano, że dołączenie zydowudyny do schematu leczenia zawierającego abakawir zmniejszyło częstość selekcjonowania L74V i K65R (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%) <sup>0</sup>	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>TAMs<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

<sup>1</sup> Combivir jest połączeniem stałych dawek lamiwudyny i zydowudyny.

<sup>2</sup> W tym 3 niepowodzenia nie-wirusologiczne i 4 niepotwierdzone niepowodzenia wirusologiczne.

<sup>3</sup> Liczba pacjentów z  $\geq 1$  mutacją analogów tymidyny (TAM).

TAM mogły być selekcjonowane, gdy analogi tymidyny były łączone z abakawirem. W metaanalizie sześciu 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 znaczną oporność na lamiwudynę. Dane *in vitro* zdają się sugerować, że kontynuowanie stosowania lamiwudyny w leczeniu przeciwwirusowym, mimo wystąpienia mutacji M184V, zapewnia szczątkową aktywność przeciwwirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Nie określono klinicznego znaczenia tych doniesień. Bardzo ograniczona liczba dostępnych danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego podtrzymywanie leczenia lamiwudyną mimo 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%) mutacja T215Y/F, u 45 (27%) mutacja M41L, u 30 (18%) mutacja K70R, a u 25 (15%) mutacja D67N. Nie stwierdzono mutacji 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 przeciwwirusowych] wykazało, że występowanie 3 lub więcej mutacji związanych z opornością na NRTI była związana 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 znajdująca w powiązaniu z A62V, V751, F77L i Y116F, powoduje wysoki poziom oporności na abakawir.

Początkowa mutacja odwrotnej transkryptazy	n	Tydzień 4. (n = 166)	
		Mediana zmiany vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Odsetek z <400 kopii/ml vRNA
<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 mutacje związane z NRTI</b>	28	-0,07	11%

#### *Oporność fenotypowa i oporność krzyżowa*

Oporność fenotypowa na abakawir wymaga mutacji 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 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 zmniejszonej aktywności 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. Właściwe zastosowanie abakawiru i lamiwudyny może być wskazywane za pomocą tych aktualnie zalecanych algorytmów oporności.

Krzyżowa oporność między abakawirem lub lamiwudyną a lekami przeciwvirusowymi innych klas (tj. inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) jest mało prawdopodobna.

#### Doświadczenie kliniczne

Doświadczenie kliniczne z połączeniem abakawiru i lamiwudyny podawanym 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

Podawanie raz na dobę połączenia abakawiru i lamiwudyny wspiera 48-tygodniowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie z podwójnie ślepą próbą (CNA 30021) u 770 dorosłych zakażonych HIV, dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo. Byli to głównie pacjenci z zakażeniem bezobjawowym (grupa A wg CDC). Zostali oni zakwalifikowani losowo do grupy otrzymującej abakawir (ABC) w dawce 600 mg raz na dobę lub 300 mg dwa razy na dobę w połączeniu z lamiwudyną 300 mg raz na dobę i efawirenzem 600 mg raz na dobę. Wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

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

	ABC raz na dobę +3TC+EFV (n=384)	ABC 2 razy na dobę +3TC+EFV (n=386)
<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</b>	141/217 (65%)	145/217 (67%)



<b>&lt;100 000 kopii/ml</b>		
<b>Grupa początkowego RNA</b>	112/167 (67%)	116/169 (69%)
<b>&gt;=100 000 kopii/ml</b>		
<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</b>	372/384 (97%)	373/386 (97%)
<b>Wszyscy pacjenci</b>		

Podobną skuteczność kliniczną (wartość estymowana dla różnicy schematów leczenia -1,7, 95% CI -8,4; 4,9) stwierdzono w obu schematach leczenia. Z tych wyników można wyciągnąć wnioski, że w 95% przedziale ufności rzeczywista różnica w przewadze nie jest większa niż 8,4% na korzyść dawkowania dwa razy na dobę. Ta potencjalna różnica jest wystarczająco mała, aby wyciągnąć ogólny wniosek, że abakawir podawany raz na dobę jest równie skuteczny, co abakawir podawany dwa razy na dobę.

Stwierdzono także małą, ogólnie podobną częstość niepowodzeń wirusologicznych (miano wirusa >50 kopii/ml) w obu (otrzymujących lek raz i dwa razy na dobę) leczonych grupach (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, to znaczy HEAT, ACTG5202 i ASSERT.

Głównym celem trwającego 96 tygodni wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania EPZ104057 (badanie HEAT) z podwójnie ślełą próbą, 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 wcześniej nieleczonych dorosłych zakażonych HIV. Zasadnicza analiza skuteczności przeprowadzona w 48. tygodniu, z kontynuacją badania do 96. tygodnia, wykazała co najmniej równoważność terapii. Podsumowanie wyników znajduje się niżej.

### **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**

<b>Odpowiedź wirusologiczna</b>	<b>ABC/3TC +LPV/r (N = 343)</b>		<b>TDF/FTC + LPV/r (N = 345)</b>	
	<b>Tydzień 48</b>	<b>Tydzień 96</b>	<b>Tydzień 48</b>	<b>Tydzień 96</b>
<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 obu schematach leczenia obserwowano podobną odpowiedź wirusologiczną (estymacja punktowa

dla różnicy leczenia w 48. tygodniu: 0,39%, 95%CI: -6,63; 7,40).

ACTG 5202 było wielośrodkiem porównawczym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą z zastosowaniem abakawiru z lamiwudyną lub emtrycytabiny z tenofowirem w skojarzeniu z podawaniem w próbie otwartej efawirenu lub atazanawiru z rytonawirem w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1. Przed włączeniem do badania pacjentów podzielono według zawartości HIV-1 RNA w osoczu <100 000 lub ≥100 000 kopii/ml.

Pośrednia analiza z badania ACTG 5202 wykazała, że stosowanie abakawiru z lamiwudyną powiązane było ze statystycznie znamionym, większym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego niż stosowanie emtrycytabiny z tenofowirem (definiowane 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 wiremiami przed włączeniem do badania ≥100 000 kopii/ml (szacowany wskaźnik ryzyka: 2,33; 95%CI: 1,46; 3,72, p=0,0003). Komisja Data Safety Monitoring Board (DSMB) zaleca rozważenie zmiany sposobu leczenia wszystkich pacjentów w grupie o dużym mianie wirusa ze względu na zauważone różnice 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 wielośrodkiem, 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 przeciwwirusowo, 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 z ekspozycją 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 przeciwwirusowo

Dane z dwóch badań, CAL30001 i ESS30008 wykazały, że u pacjentów wcześniej leczonych produktem leczniczym Kivexa 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 uprzednio leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia 182 pacjentów zostało randomizowanych i otrzymało leczenie abakawirem z lamiwudyną raz na dobę albo abakawirem dwa razy na dobę plus 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 leczenie abakawirem z lamiwudyną było nie gorsze (non-inferior) niż leczenie abakawirem plus lamiwudyną dwa razy na dobę (odpowiednio: AAUCMB,  $-1,65 \log_{10}$  kopii/ml vs.  $-1,83 \log_{10}$  kopii/ml; 95%CI -0,13, 0,38). Odsetek pacjentów z RNA HIV-1  $<50$  kopii/ml (50% vs. 47%) i  $<400$  kopii/ml (54% vs. 57%) w 48 tygodniu był także podobny w obu grupach (populacja ITT). Jednak ze względu na umiarkowane tylko doświadczenie u zakwalifikowanych do badania pacjentów oraz występowanie w grupach różnych początkowych wartości miana wirusa, wyniki badania należy interpretować z dużą ostrożnością.

W badaniu ESS30008 randomizacji poddano 260 pacjentów z supresją wirusa, leczonych pierwotnie według schematu zawierającego abakawir 300 mg i lamiwudynę 150 mg (oba leki podawane dwa razy na dobę z IP lub NNRTI) i zakwalifikowano ich do grupy z kontynuacją tego schematu lub zmiany leczenia 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 plus lamiwudynę, na podstawie odsetka pacjentów z RNA HIV-1  $<50$  kopii/ml (odpowiednio 90% i 85%, 95%CI 2,7;13,5).

Wskaźnik czułości genotypowej (ang. genotypic sensitivity score, GSS) nie został określony przez MAH dla abakawiru z lamiwudyną. Odsetek 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 (ang. optimised background therapy, OBT), zostały zestawione 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 NRT. Wartość GSS uzyskano z raportów Monogram, w których wrażliwy wirus miał przypisane wartości '1-4' zależnie od liczby leków w terapii, a wirus o zmniejszonej wrażliwości miał przypisaną wartość '0'. Wyniki czułości genotypowej nie były 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  $\geq 2$ , 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
$\leq 2$	10/24 (42%)	3/24 (42%)	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%)
<b>Wszystkie</b>	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 i mutacje związane z opornością na wiele NRTI

W badaniach CNA109586 (ASSERT) i CNA30021 z udziałem pacjentów wcześniej nieleczonych dane genotypowe uzyskano podczas badania przesiewowego lub przed rozpoczęciem leczenia tylko od części pacjentów, a także 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) Liczba początkowych mutacji <sup>1</sup>				ABC 2 razy na dobę + 3TC raz na dobę + EFV raz na dobę (N=386)
	Wszystkie	0-1	2-5	6+	
<b>Wynik czułości genotypowej w OBT</b>	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%)
<b>Wszystkie</b>	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 raz na dobę i dwa razy na dobę przeprowadzono w ramach randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego badania u dzieci i młodzieży z zakażeniem HIV. Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i zastosowano u nich 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 abakawiru 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 dodatkowe 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 w postaci złożonego produktu leczniczego, podawanego 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 abakawiru z lamiwudyną przy dawkowaniu raz na dobę od skuteczności przy dawkowaniu dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności -12% dla pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci osiągnięcia <80 kopii/ml w tygodniu 48. oraz 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 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 sposobu analizowania danych.

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

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wykazano biorównoważność tabletki zawierającej abakawir i lamiwudynę o ustalonej mocy (FDC) z lamiwudyną i abakawirem podawanymi oddzielnie. Zostało to wykazane u zdrowych ochotników (n=30) w badaniu z zastosowaniem dawki pojedynczej, w krzyżowym badaniu biorównoważności FDC (na czczo) wobec tabletek z abakawirem 2×300 mg plus tabletek z lamiwudyną 2×150 mg (na czczo) wobec FDC podawanej z posiłkiem bogatotłuszczowym. Po podaniu na czczo nie obserwowano znaczących różnic w zakresie wchłaniania, co określono na podstawie wartości AUC i maksymalnego stężenia (C<sub>max</sub>) każdego ze składników. Nie obserwowano także znaczącego wpływu pokarmu przy podawaniu FDC na czczo lub po posiłku. Wyniki wskazują, że FDC można podawać niezależnie od posiłków. Niezj opisano właściwości farmakokinetyczne abakawiru i lamiwudyny.

## Wchłanianie

Abakawir i lamiwudyna są szybko i dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność abakawiru i lamiwudyny po podaniu doustnym wynosi u dorosłych, odpowiednio, około 83% i 80-85%. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia ( $t_{max}$ ) wynosi odpowiednio dla abakawiru i lamiwudyny około 1,5 godziny i 1,0 godzinę. Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg abakawiru średnia wartość (CV)  $C_{max}$  wynosi 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%), a średnia wartość (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 średnia wartość (CV)  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym wynosi 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%), a średnia wartość (CV)  $AUC_{24}$  wynosi 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21%).

## Dystrybucja

Badania po podaniu dożylnym wykazały, że średnia pozorna 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 większych niż terapeutyczne charakteryzuje się farmakokinetyką liniową i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza (<36%) w warunkach *in vitro*. Wskazuje to na małe 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 z zastosowaniem abakawiru wykazały, że stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu mieści się w przedziale 30-44%. Stężenia maksymalne abakawiru podawanego w dawce 600 mg dwa razy na dobę były 9-krotnie większe niż wartość  $IC_{50}$  i wynosiły 0,08  $\mu\text{g/ml}$  lub 0,26  $\mu\text{M}$ . Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR i w surowicy po upływie 2-4 godzin od doustnego podania wynosił około 12%. Rzeczywiste przenikanie lamiwudyny do OUN i jej wpływ na skuteczność kliniczną nie są znane.

## Metabolizm

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i w procesie glukuronidacji, z wytworzeniem kwasu 5'-karboksylowego i 5'-glukuronidu, które stanowią około 66% dawki. Te metabolity są wydalone w moczu.

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 ze względu na niewielki metabolizm wątrobowy (5-10%).

## Eliminacja

Średni okres półtrwania abakawiru wynosi około 1,5 godziny. Po wielokrotnym podawaniu doustnym abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku. Eliminacja abakawiru odbywa się drogą metabolizmu wątrobowego, a następnie wydalania metabolitów głównie w moczu. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej wydalone w moczu 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 zaburzeniami czynności nerek wykazano, że wydalanie lamiwudyny zmienia się wskutek upośledzenia czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Abacavir + Lamivudine Sandoz u pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min, gdyż nie ma możliwości koniecznej modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

## Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W badaniu z udziałem 20 pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących abakawir w dawce 300 mg dwa razy na dobę z tylko jedną dawką 300 mg przyjętą 24 godziny przed okresem pobierania próbek, średnia geometryczna końcowego wewnątrzkomórkowego okresu półtrwania trifosforanu karbowiru w stanie stacjonarnym wynosiła 20,6 godziny w porównaniu ze średnią geometryczną okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącą 2,6 godziny. W skrzyżowanym badaniu u 27 pacjentów zakażonych HIV wewnątrzkomórkowa ekspozycja na karbowir-TP była większa 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 z okresem półtrwania lamiwudyny w osoczu, wynoszącym 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 z lamiwudyną dawkowaną 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 stosowania tego połączenia w dawkowaniu 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 w skali Childa-Pugha) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg abakawiru. Wartość AUC wyniosła 24,1 (od 10,4 do 54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Wyniki wykazały na 1,89-krotne [1,32; 2,70] średnie (90% CI) zwiększenie AUC abakawiru oraz 1,58-krotne [1,22; 2,04] okresu półtrwania w fazie eliminacji. Nie można określić 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 u pacjentów z umiarkowanymi i poważnymi zaburzeniami czynności wątroby wykazały, że upośledzenie czynności wątroby nie wpływa znacząco na farmakokinetykę lamiwudyny.

Ze względu na dane dotyczące abakawiru, nie zaleca się stosowania abakawiru z lamiwudyną u pacjentów z umiarkowanymi lub poważnymi 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 jest wydalane w postaci niezmięnionej w moczu. Farmakokinetyka abakawiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest podobna do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Badania z zastosowaniem lamiwudyny wykazały, że stężenie w osoczu (AUC) zwiększa się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek na skutek zmniejszonego klirensu. Nie zaleca się stosowania produktu Abacavir + Lamivudine sandoz u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $<50$  ml/min, gdyż nie jest możliwa konieczna modyfikacja dawki.

### *Osoby w podeszłym wieku*

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

### *Dzieci*

Abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany u dzieci po podaniu doustnym. 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 mniejsza i bardziej zróżnicowana u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Jednak badania farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży z zastosowaniem tabletek wykazały, że dawkowanie raz na dobę pozwala osiągnąć wartość  $AUC_{24}$  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 dane dotyczące stosowania skojarzonej terapii abakawirem i lamiwudyną u zwierząt.

#### Genotoksyczność i rakotwórczość

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

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

Nie zbadano działania rakotwórczego połączenia abakawiru z lamiwudyną. W długoterminowych badaniach na myszach i szczurach dotyczących rakotwórczości po podaniu doustnym nie stwierdzono rakotwórczego działania lamiwudyny. Badania rakotwórczości u myszy i szczurów, którym podawano abakawir doustnie, wykazały zwiększenie częstości złośliwych i niezłośliwych nowotworów. Nowotwory złośliwe występowały w gruczolach napletka u samców i w gruczolach łechtaczki u samic obu gatunków oraz w gruczole tarczowym u samców szczurów i w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i w tkance podskórnej u samic.

Większość tych nowotworów występowała po największych dawkach abakawiru, wynoszących 330 mg/kg mc./dobę u myszy i 600 mg/kg mc. na dobę u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór napletka, który występował po podaniu dawki 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowa ekspozycja 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 sugerują, że potencjalne korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności abakawir powodował zwiększenie masy wątroby u szczurów i małą. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane. Nie dowiedziono w badaniach klinicznych, że abakawir działa hepatotoksycznie. Ponadto nie obserwowano u ludzi autoindukcji metabolizmu abakawiru ani indukcji metabolizmu innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Po podawaniu abakawiru przez 2 lata obserwowano niewielkie zmiany degeneracyjne w mięśniu sercowym myszy i szczurów. Ogólnoustrojowa ekspozycja była od 7 do 24 razy większa niż ta, której można się spodziewać u ludzi. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało określone.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na zwierzętach toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano, że lamiwudyna i abakawir przenikają przez łożysko.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego lamiwudyny, były jednak doniesienia o częstszym wczesnym obumieraniu zarodków u królikach przy względnie małej ekspozycji

ogólnoustrojowej, porównywalnej do ekspozycji u ludzi. Nie stwierdzono takiego działania u szczurów, nawet przy dużym narażeniu ogólnoustrojowym.

Abakawir wykazuje toksyczne działanie na rozwijający się zarodek oraz płód u szczurów, ale nie u królików. Działanie to obejmuje zmniejszenie masy ciała płodu, obrzęk płodu oraz zwiększenie częstości zmian szkieletowych (wad rozwojowych szkieletu) oraz wczesnych wewnątrzmacicznych zgonów płodu i liczby martwych urodzeń. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących teratogennego działania abakawiru ze względu na toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym.

Abakawir i lamiwudyna nie wpływają na płodność samic i samców szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna (Ceolus KG 802)

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)

Krospowidon, typ A

Powidon K-30

Magnezu stearynian

Żelaza tlenek żółty (E 172)

#### Otoczka

Opadry YS-1-13065A Orange o składzie:

Hypromeloza 3mPas

Hypromeloza 6mPas

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Polisorbat 80

Żółcień pomarańczowa (E 110), lak, (15-18%)

Żółcień pomarańczowa (E 110), lak, (38-42%)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

30, 60, 90 tabletek

Blistry PVC/Aclar/Aluminium, w tekturowym pudełku.

30, 60, 90 tabletek

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

#### Opakowania zbiorcze:

60 (2 opakowania × 30 tabletek), w tekturowym pudełku

90 (3 opakowania × 30 tabletek), w tekturowym pudełku



Blistry PVC/Aclar/Aluminium  
60 (2 opakowania × 30 tabletek), w tekturowym pudełku  
90 (3 opakowania × 30 tabletek), w tekturowym pudełku  
Blistry PVC/PVDC/Aluminium

30 tabletek

Butelka z HDPE (zawierająca saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć), z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austria

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

Pozwolenie nr 23445

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.09.2016 r.

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

13.01.2019