

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Abakavir/lamivudin Sandoz 600 mg/300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg abakavirja (v obliki klorida) in 300 mg lamivudina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

sončno rumeno FCF (E110) 1,4 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Oranžne filmsko obložene tablete v obliki modificirane kapsule, bikonveksne, velikosti 20,6 mm x 9,1 mm, z vtisnjeno oznako »300« na eni in »600« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Abakavir/lamivudin Sandoz je indicirano pri kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) okuženih odraslih, mladostnikov in otrok, ki tehtajo vsaj 25 kg (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

Pred uvedbo zdravljenja z abakavirjem je pri vsakem bolniku, okuženemu z virusom HIV, treba opraviti presejalni test za prisotnost alela HLA-B*5701, ne glede na rasno poreklo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z alelom HLA-B*5701 se abakavirja ne sme uporabljati.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužb z virusom HIV.

Odmerjanje

Odrasli, mladostniki in otroci, ki tehtajo vsaj 25 kg:

Priporočeni odmerek zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz je ena tableta enkrat dnevno.

Otroci, ki tehtajo manj kot 25 kg:

Zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz se ne sme dajati otrokom, ki tehtajo manj kot 25 kg, saj gre za tableto s fiksnim odmerkom, ki se ga ne da zmanjševati.

Zdravilo Abakavir/lamivudin Sandoz je v obliki tablet s fiksnim odmerkom in se ga ne sme predpisovati bolnikom, pri katerih je potrebno prilagajanje odmerjanja. V primeru indikacije za ukinitev ali prilagoditev odmerka ene od zdravilnih učinkovin so na voljo zdravila, v katerih je kot učinkovina samo abakavir ali samo lamivudin. V takšnih primerih mora zdravnik upoštevati informacije o vsakem posameznem zdravilu.

Posebne populacije

Starejši:

Podatki o farmakokinetičnih lastnostih pri bolnikih, starejših od 65 let, trenutno niso na voljo. Zaradi s starostjo povezanih sprememb, kot so zmanjšano delovanje ledvic in spremembe v hematoloških parametrih, je pri tej starostni skupini potrebna posebna previdnost.

Okvara ledvic:

Zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz ni priporočeno uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min, saj ni mogoče opraviti potrebnega prilagajanja odmerka (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter:

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni kliničnih podatkov, zato uporaba zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz ni priporočljiva, razen če zdravnik presodi, da je to nujno. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5-6) je potreben skrben nadzor, vključno z nadziranjem plazemske vrednosti abakavirja, če je to izvedljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost kombinacije abakavirja in lamivudina pri otrocih, ki tehtajo manj kot 25 kg, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Abakavir/lamivudin Sandoz se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Glejte poglavji 4.4 in 4.8.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V to poglavje so vključena posebna opozorila in previdnostni ukrepi, ki se nanašajo na abakavir in lamivudin. Dodatnih previdnostnih ukrepov in opozoril, ki bi se nanašala na kombinacijo abakavirja in lamivudina, ni.

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša

tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. Skladno z nacionalnimi smernicami je treba izvajati previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Preobčutljivostne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8)

Abakavir je povezan s tveganjem za preobčutljivostne reakcije (HSR – *hypersensitivity reactions*) (glejte poglavje 4.8), za katere sta značilna zvišana telesna temperatura in/ali izpuščaj, skupaj z drugimi simptomi, ki nakazujejo prizadetost več organov. Med uporabo abakavirja so opažali HSR-je; nekatere od njih so bile življenjsko nevarne in v primeru neustreznega vodenja v redkih primerih tudi smrtne.

Tveganje za pojav HSR na abakavir je veliko pri bolnikih, ki so imeli pozitiven test za alel HLA-B*5701. Pri bolnikih, ki niso nosilci tega alela, so redkeje poročali o HSR na abakavir.

Zato je treba upoštevati naslednje:

- status HLA-B*5701 je vedno treba dokumentirati pred začetkom zdravljenja.
- Zdravilo Abakavir/lamivudin Sandoz se nikoli ne sme uvesti pri bolnikih s pozitivnim statusom HLA-B*5701; ne sme se uvesti niti pri bolnikih z negativnim statusom HLA-B*5701, ki so imeli v preteklosti med uporabo režima z abakavirjem sum na HSR na abakavir (npr. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- **Zdravljenje z zdravilom Abakavir/lamivudin Sandoz je treba ob sumu na HSR takoj prekiniti**, tudi ob odsotnosti alela HLA-B*5701. Odlašanje s prenehanjem zdravljenja z zdravilom Abakavir/lamivudin Sandoz, ko se pojavi preobčutljivost, lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.
- Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Abakavir/lamivudin Sandoz zaradi suma na HSR se zdravilo Abakavir/lamivudin Sandoz **ali katero koli drugo zdravilo, ki vsebuje abakavir** (npr. Ziagen, Trizivir, Triumeq), **nikoli ne sme ponovno uvesti**.
- Ponovna uvedba zdravil z abakavirjem po sumu na HSR na abakavir lahko povzroči hitro ponovitev simptomov, že v nekaj urah. Taka ponovitev je po navadi hujša od prvega pojava ter lahko vključuje življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt.
- Za preprečitev ponovne uporabe abakavirja je treba bolnikom, ki so imeli sum na HSR, naročiti, naj preostale tablete zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz zavržejo.
- **Klinični opis HSR na abakavir**

HSR na abakavir je dobro opredeljen na podlagi kliničnih študij in med obdobjem spremljanja po začetku trženja zdravila. Simptomi se navadno pojavijo v prvih šestih tednih (mediana časa do pojava je 11 dni) po začetku zdravljenja z abakavirjem, **vendar pa se lahko HSR pojavijo kadar koli med zdravljenjem**.

Skoraj vse HSR na abakavir vključujejo povišano telesno temperaturo in/ali izpuščaj. Drugi znaki in simptomi, opaženi v okviru HSR na abakavir, so podrobno opisani v poglavju 4.8 (Opis izbranih neželenih učinkov), vključno z dihalnimi in prebavnimi simptomi. Pomembno je, da lahko taki simptomi **povzročijo napačno diagnozo HSR kot boleznih dihal (pljučnica, bronhitis, faringitis) ali kot gastroenteritisa**.

Simptomi, ki so pogojeni s HSR, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in lahko postanejo življenjsko nevarni. Po prenehanju jemanja abakavirja navadno izginejo.

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so abakavir prenehali jemati zaradi drugih razlogov in ne zaradi simptomov HSR, v nekaj urah po ponovni uvedbi zdravljenja z abakavirjem pojavile življenjsko nevarne reakcije (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Ponovno

uvedbo abakavirja je treba pri takih bolnikih opraviti v okolju, kjer je takoj na voljo zdravniška pomoč.

Telesna teža in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna teža ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne teže ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Pankreatitis

Poročali so o primerih pankreatitisa, vendar je vzročna povezava z lamivudinom in abakavirjem negotova.

Tveganje za virusno neodzivnost

- Zdravljenje s kombinacijo treh nukleozidov: Če so bolniki enkrat dnevno prejemali abakavir in lamivudin v kombinaciji z dizoproksiltenofoviratom, so poročali o velikem odstotku virusne neodzivnosti in pojavu odpornosti v zgodnji fazi zdravljenja.
- Tveganje za virusno neodzivnost je lahko pri kombinaciji abakavirja in lamivudina večje kot pri drugih terapevtskih možnostih (glejte poglavje 5.1).

Bolezni jeter

Varnosti in učinkovitosti uporabe kombinacije abakavirja in lamivudina pri bolnikih z znatnimi osnovnimi motnjami v delovanju jeter niso dokazali. Ta kombinacija se ne priporoča pri bolnikih, ki imajo zmerno ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato je treba zdravljenje teh bolnikov nadzorovati skladno s standardno prakso. Če imajo ti bolniki znake poslabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Bolniki s sočasno kronično okužbo z virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke, povezane z jetri. Pri sočasnem protivirusnem zdravljenju hepatitisa B ali C je treba upoštevati tudi relevantne podatke o teh zdravilih, navedene v posameznih informacijah o zdravilu.

V primeru sočasnega zdravljenja okužbe s HIV in virusom hepatitisa B (HBV) z lamivudinom lahko dodatne informacije, ki se nanašajo na uporabo lamivudina pri zdravljenju okužbe z virusom hepatitisa B, najdete v povzetku glavnih značilnosti zdravila posameznih zdravil, ki vsebujejo lamivudin in so indicirana za zdravljenje HBV.

Če se pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HBV, zdravilo Abakavir/lamivudin Sandoz ukine, je treba periodično spremljati teste jetrne funkcije in označevalce replikacije HBV, saj lahko ukinitve lamivudina vodi v akutno poslabšanje hepatitisa (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila posameznih, zdravil, ki vsebujejo lamivudin in so indicirana za zdravljenje HBV).

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom: ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opaženi neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so te nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – *Combination Antiretroviral Therapy*) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja. Relevantni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii* (pogosto omenjena kot PCP). Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in po potrebi uvesti zdravljenje. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), vendar je opisani čas do nastopa spremljiv in ti dogodki se lahko pojavijo šele več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav na etiologijo verjetno vpliva več dejavnikov (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne teže), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Oportunistične okužbe

Bolnikom je treba pojasniti, da abakavir/lamivudin ali katero koli drugo protiretrovirusno zdravilo okužbe z virusom HIV ne ozdravi, zato se še vedno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi zapleti, vezani na okužbo z virusom HIV. Bolniki morajo ostati pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju bolezni, povezanih z okužbo z virusom HIV.

Miokardni infarkt

Opazovalne študije so pokazale povezavo med miokardnim infarkt in jemanjem abakavirja. Večina preiskovanih pacientov je predhodno že bila izpostavljena protiretrovirusnemu zdravljenju. Podatki iz kliničnih študij so pokazali sicer omejeno število miokardnih infarktov, a rahlo povečanega tveganja ni mogoče izključiti. Gledano v celoti, razpoložljivi podatki iz opazovanih skupin in randomiziranih študij med seboj niso povsem skladni in ne morejo niti potrditi niti ovreči vzročne povezave med zdravljenjem z abakavirjem in tveganjem za miokardni infarkt. Trenutno še ni poznan biološki mehanizem, ki bi razložil potencialno povečanje tveganja. Pri predpisovanju zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz je treba aktivno zmanjševati vse prilagodljive dejavnike tveganja (npr. kajenje, hipertenzijo in hiperlipidemijo).

Interakcije z drugimi zdravili

Zdravilo Abakavir/lamivudin Sandoz se ne sme jemati skupaj s katerim koli zdravilom, ki vsebuje lamivudin ali zdravilom, ki vsebuje emtricitabin.

Kombinacija lamivudina in kladribina ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo Abakavir/lamivudine Sandoz vsebuje azo barvilo sončno rumeno FCF, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Abakavir/lamivudin Sandoz vsebuje abakavir in lamivudin, zato je katera koli interakcija, povezana s posamezno zdravilno učinkovino, relevantna tudi za zdravilo Abakavir/lamivudin Sandoz. S kliničnimi študijami je bilo dokazano, da med abakavirjem in lamivudinom ni klinično pomembnih interakcij.

Abakavir se presnavlja z UDP-glukuroniltransferaznimi (UGT) encimi in alkoholno dehidrogenazo; sočasna uporaba induktorjev ali zaviralcev encimov UGT ali spojin, ki se izločajo z alkoholno dehidrogenazo, lahko spremeni izpostavljenost abakavirju. Lamivudin se izloča skozi ledvice. Aktivno ledvično izločanje lamivudina z urinom je posredovano s prenašalci organskih kationov; sočasna uporaba lamivudina z zaviralci teh prenašalcev ali z nefrotoksičnimi zdravili lahko poveča izpostavljenost lamivudinu.

Abakavir in lamivudin se s pomočjo encimov citokroma P450 (npr. CYP 3A4, CYP 2C9 ali CYP 2D6) znatneje ne presnavljata; tega encimskega sistema tudi ne zavirata ali inducirata. Tako obstaja majhna možnost za interakcije s protiretrovirusnimi zaviralci proteaz, nenukleozidi in drugimi zdravili, ki se presnavljajo z glavnimi encimi P450.

Zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz se ne sme jemati z nobenim drugim zdravilom, ki vsebuje lamivudin (glejte poglavje 4.4).

Spodnji seznam sicer ne vsebuje vseh interakcij, so pa našteje tiste, ki so značilne za posamezen razred zdravil.

Zdravila po terapevtskem področju	Interakcija Sprememba geometrijske sredine (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
didanozin/abakavir	Medsebojno delovanje ni raziskano.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
didanozin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
zidovudin/abakavir	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
zidovudin/lamivudin zidovudin 300 mg enkratni odmerek lamivudin 150 mg enkratni odmerek	lamivudin: AUC ↔ zidovudin: AUC ↔	

emtricitabin/lamivudin		Zaradi podobnosti se zdravilo Abakavir/lamivudin Sandoz ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, npr. emtricitabinom.
PROTIMIKROBNA ZDRAVILA		
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir	Medsebojno delovanje ni raziskano.	Prilagoditev odmerjanja zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz ni potrebna.
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg enkrat na dan, 5 dni/300 mg enkratni odmerki)	lamivudin: AUC ↑40 % trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (zavrtje prenašalca organskih kationov)	Če je potrebna sočasna uporaba kotrimoksazola, je treba bolnike klinično nadzorovati. Veliki odmerki trimetoprima/sulfametoksazola za zdravljenje pljučnice zaradi <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) in toksoplazmoze niso raziskani in se jim je treba izogibati.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBAKTERIJAMI		
rifampicin/abakavir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja prek indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
rifampicin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
ANTIEPILEPTIKI		
fenobarbital/abakavir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja prek indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
fenobarbital/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
fenitoin/abakavir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja prek indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov. Spremljajte koncentracijo fenitoina.

fenitoin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
ANTIHIISTAMINIKI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H2)		
ranitidin/abakavir	Medsebojno delovanje ni raziskano.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ranitidin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Ranitidin se le delno odstrani z ledvičnim sistemom za transport organskih kationov.	
cimetidin/abakavir	Medsebojno delovanje ni raziskano.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
cimetidin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Cimetidin se le delno odstrani z ledvičnim sistemom za transport organskih kationov.	
CITOTOKSIČNA ZDRAVILA		
kladribin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>In vitro</i> lamivudin zavira intracelularno fosforilacijo kladribina in tako ustvarja možno tveganje za izgubo učinkovitosti kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekatere klinične ugotovitve potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom.	Zato sočasna uporaba lamivudina in kladribina ni priporočena (glejte poglavje 4.4).
OPIOIDI		
metadon/abakavir (40 do 90 mg enkrat na dan, 14 dni/600 mg enkratni odmerek, nato 600 mg dvakrat na dan, 14 dni)	abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓35 % metadon: CL/F ↑22 %	Prilagoditev odmerjanja zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz ni potrebna. Pri večini bolnikov prilagoditev odmerka metadona ni verjetna; občasno je lahko potrebna retitracija metadona.
metadon/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	

RETINOIDI		
retinoidne spojine (npr. izotretinoin)/abakavir	Medsebojno delovanje ni raziskano. Možna interakcija zaradi skupne poti izločanja prek alkoholne dehidrogenaze.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
retinoidne spojine (npr. izotretinoin)/lamivudin Študije medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene.	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
DRUGO		
etanol/abakavir (0,7 g/kg enkratni odmerki/600 mg enkratni odmerki)	abakavir: AUC ↑41 % etanol: AUC ↔ (zavrtje alkoholne dehidrogenaze)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
etanol/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
raztopina sorbitol (3,2g , 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enkratni odmerki lamivudina 300 mg peroralne raztopine lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi abakavirja/lamivudina z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče polialkohole oziroma monosaharidne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.

Okrajšave: ↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = ni pomembne spremembe, AUC = površina pod krivuljo koncentracije po času, C_{max} = največja opažena koncentracija, CL/F = navidezni peroralni očistek

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V splošnem velja, da je pri odločanju o uporabi protiretrovirusnih učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa na novorojenčka treba upoštevati tako podatke iz študij pri živalih kot tudi izkušnje pri nosečnicah.

Študije pri živalih z abakavirjem so pokazale toksične učinke na razvijajoči se zarodek in plod pri podganah, ne pa pri kuncih. Študije pri živalih z lamivudinom so pokazale porast zgodnjih smrti zarodkov pri kuncih, ne pa pri podganah (glejte poglavje 5.3). Učinkovini kombinacije

abakavir/lamivudin lahko zavirata replikacijo DNK v celici; abakavir se je izkazal za karcinogenega v študijah na živalskih modelih (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana. Ugotovljeno je, da abakavir in lamivudin pri človeku prehajata skozi placento.

Pri nosečnicah, ki so prejemale abakavir, podatki iz več kot 800 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in iz več kot 1000 izidov po izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju ne kažejo na malformacijske učinke ali učinke na plod ali novorojenčka. Pri nosečnicah, ki so prejemale lamivudin, podatki iz več kot 1000 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in iz več kot 1000 izidov po izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju ne kažejo na malformacijske učinke ali učinke na plod ali novorojenčka. Na podlagi teh podatkov ni verjetno, da bi bila kombinacija abakavir/lamivudin pri človeku povezana s tveganjem za malformacije, kljub temu, da ni podatkov o uporabi te kombinacije med nosečnostjo.

Pri bolnicah, ki so hkrati okužene s hepatitisom in prejemajo zdravilo, ki vsebuje lamivudin, npr. Abakavir/lamivudin Sandoz, ter zanosijo, je treba upoštevati možnost ponovitve hepatitisa po prenehanju uporabe lamivudina.

Motnja v delovanju mitohondrijev (mitohondrijska disfunkcija)

In vitro in *in vivo* je bilo dokazano, da nukleozidni in nukleotidni analogi povzročajo različno stopnjo okvare mitohondrijev. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Abakavir in njegovi presnovki se izločajo v mleko doječih podgan. Abakavir se izloča v materino mleko tudi pri človeku.

Glede na podatke pri več kot 200 parih mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe HIV, je koncentracija lamivudina v serumu dojenčkov mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo majhna (< 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjša do nezaznavne ravni, ko dojenček doseže 24 tednov starosti. O varnosti abakavirja in lamivudina pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni podatkov.

Matere, ki so okužene z virusom HIV, v nobenem primeru ne smejo dojiti, da preprečijo prenos virusa HIV na otroka.

Plodnost

V študijah na živalih so ugotovili, da abakavir in lamivudin ne vplivata na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri presojanju bolnikovih sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji je treba upoštevati klinično stanje bolnika in neželene učinke zdravila Abakavir/lamivudine Sandoz.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali za kombinacijo abakavir/lamivudin, se skladajo z znanim varnostnim profilom abakavirja oziroma lamivudina, če se ju daje v obliki samostojnih zdravil. Za mnoge od teh neželenih učinkov ni popolnoma jasno, ali so povezani z zdravilno učinkovino, s

katerim od številnih drugih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju okužbe z virusom HIV, ali so posledica samega osnovnega bolezenskega procesa.

Številni neželeni učinki, naštetih v spodnji tabeli, se pri bolnikih s preobčutljivostjo na abakavir pojavijo pogosto (navzea, bruhanje, diareja, povišana telesna temperatura, letargija, izpuščaji). Zato je treba bolnike s katerim koli od teh simptomov obravnavati resno in presoditi možnost preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4). Poročali so o zelo redkih primerih multiformnega eritema, Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolize, pri čemer preobčutljivosti na abakavir ni bilo mogoče izključiti. V takih primerih je treba trajno opustiti zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo abakavir.

Seznam neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Neželeni učinki, za katere obstaja vsaj možna povezava z abakavirjem ali lamivudinom, so navedeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1000 do < 1/100), redki (> 1/10.000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10.000).

Organski sistem	Abakavir	Lamivudin
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		<i>Občasni:</i> nevtropenija in anemija (občasno obe hudi), trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> čista aplazija rdečih krvničk
Bolezni imunskega sistema	<i>Pogosti:</i> preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje	<i>Pogosti:</i> anoreksija <i>Zelo redki:</i> laktacidoza	<i>Zelo redki:</i> laktacidoza
Bolezni živčevja	<i>Pogosti:</i> glavobol	<i>Pogosti:</i> glavobol, nespečnost. <i>Zelo redki:</i> poročali so o primerih periferne nevropatije (ali parestezije)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		<i>Pogosti:</i> kašelj, nazalni simptomi
Bolezni prebavil	<i>Pogosti:</i> navzea, bruhanje, diareja <i>Redki:</i> poročali so o pankreatitisu, vendar je vzročna povezava z zdravljenjem z abakavirjem negotova	<i>Pogosti:</i> navzea, bruhanje, abdominalna bolečina ali krči, diareja <i>Redki:</i> povečane vrednosti serumske amilaze. Poročali so o primerih pankreatitisa.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		<i>Občasni:</i> prehodno povečanje aktivnosti jetrnih encimov (AST, ALT) <i>Redki:</i> hepatitis

Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosti:</i> eksantem (brez sistemskih simptomov) <i>Zelo redki:</i> multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza	<i>Pogosti:</i> izpuščaj, alopecija <i>Redki:</i> angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		<i>Pogosti:</i> artralgijska, mišična motnje <i>Redki:</i> rabdomioliza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti:</i> povišana telesna temperatura, letargija, utrujenost	<i>Pogosti:</i> utrujenost, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost na abakavir

Znaki in simptomi, povezani s to preobčutljivostno reakcijo, so naštetih spodaj. Ugotovljeni so bili med kliničnimi študijami ali med spremljanjem v obdobju trženja zdravila. Znaki in simptomi, o katerih so poročali **pri vsaj 10 % bolnikov** s preobčutljivostno reakcijo, so navedeni v krepkem tisku.

Pri skoraj vseh bolnikih s preobčutljivostnimi reakcijami se kot del sindroma pojavi povišana telesna temperatura in/ali izpuščaj (navadno makulopapulozen ali urtikarijski), vendar pa so se preobčutljivostne reakcije pojavile tudi brez izpuščaja ali povišane telesne temperature. Drugi ključni simptomi vključujejo prebavne, dihalne ali konstitucionalne simptome, kot sta letargija in splošno slabo počutje.

<i>Koža</i>	izpuščaj (navadno makulopapulozen ali urtikarijski)
<i>Prebavila</i>	navzea, bruhanje, diareja, abdominalne bolečine , razjede v ustih
<i>Dihala</i>	dispneja, kašelj , vnetje žrela, sindrom dihalne stiske pri odraslih, dihalna odpoved
<i>Drugo</i>	zvišana telesna temperatura, letargija, splošno slabo počutje , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Živčevje/psihijatrija</i>	glavobol , parestezija
<i>Hematologija</i>	limfopenija
<i>Jetra/slinavka</i>	zvišane vrednosti testov jetrne funkcije , hepatitis, jetrna odpoved
<i>Mišično-skeletni sistem</i>	mialgija , redko mioliza, artralgijska, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze
<i>Sečila</i>	zvišane vrednosti kreatinina, odpoved ledvic

Simptomi, povezani s preobčutljivostnimi reakcijami, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo ter so lahko življenjsko nevarni in v redkih primerih celo smrtni.

Pri ponovni uporabi abakavirja po pojavu preobčutljivostnih reakcij na abakavir se simptomi pojavijo hitro, že v nekaj urah. Pri taki ponovitvi so preobčutljivostne reakcije navadno hujše kot pri prvem pojavu ter lahko vključuje življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt. Podobne reakcije so se v redkih primerih pojavile po ponovni uporabi abakavirja pri bolnikih, ki so imeli pred prenehanjem zdravljenja z abakavirjem samo enega od ključnih simptomov preobčutljivosti (glejte zgoraj); v zelo redkih primerih so se pojavile celo pri bolnikih, ki so ponovno začeli zdravljenje, ne da bi pred tem imeli kakšne simptome preobčutljivostnih reakcij (tj. pri bolnikih, za katere je pred tem veljalo, da prenašajo abakavir).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna teža ter zvišata koncentraciji lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV in s hudo imunsko pomanjkljivostjo, lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), vendar je opisani čas do nastopa spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo šele več mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zbirka podatkov o varnosti odmerjanja enkrat dnevno pri pediatričnih bolnikih temelji na preskušanju ARROW (COL105677), v katerem je 669 pediatričnih preiskovancev, okuženih z virusom HIV-1, starih od 12 mesecev do ≤ 17 let, prejelo abakavir in lamivudin bodisi enkrat ali dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1). Znotraj te populacije so 104 s HIV-1 okuženi pediatrični preiskovanci, ki so tehtali vsaj 25 kg, prejeli abakavir in lamivudin v obliki kombinacije abakavir/lamivudin enkrat dnevno. Pri pediatričnih preiskovancih, ki so prejeli zdravljenje bodisi enkrat ali dvakrat na dan, niso ugotovili nobenih dodatnih varnostnih težav v primerjavi z odraslimi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Po akutnem prevelikem odmerjanju abakavirja ali lamivudina niso poročali o posebnih simptomih ali znakih, razen tistih, ki so navedeni kot neželeni učinki.

Ob prevelikem odmerku je treba pri bolniku redno preverjati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) ter, če je treba, pričeti s standardnim podpornim zdravljenjem. Ker se lamivudin dializira, bi bilo za odpravljanje posledic prevelikega odmerka mogoče uporabiti kontinuirano hemodializo, vendar to ni bilo preučeno. Ni znano, ali je abakavir mogoče odstraniti s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, antivirusna zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije. Oznaka ATC: J05AR02.

Mehanizem delovanja: Abakavir in lamivudin sta nukleozidna in nukleotidna zaviralca reverzne transkriptaze (NRTI-ja) ter močna selektivna zaviralca replikacije virusa HIV-1 in HIV-2 (LAV2 in EHO). Abakavir in lamivudin se presnavljata z intracelularnimi kinazami v ustrezen 5'-trifosfat (TP-*triphosphate*), ki je aktivna oblika.

Lamivudin-TP in karbovir-TP (aktivna trifosfatna oblika abakavirja) sta substrata za reverzno transkriptazo (RT) virusa HIV in tudi njena kompetitivna zaviralca. Vendar pa je glavni način njunega protivirusnega delovanja vključitev monofosfatne oblike v verigo virusne DNA, kar ima za posledico prekinitev verige. Abakavir in lamivudin trifosfat imata občutno manjšo afiniteto do DNA-polimeraz gostiteljske celice.

In vitro niso opazili antagonističnih učinkov med lamivudinom in drugimi protiretrovirusnimi zdravili (preskusili so didanozin, nevirapin in zidovudin). Pri kombinaciji abakavirja z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI), didanozinom, emtricitabinom, stavudinom, tenofovirjem ali zidovudinom, nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom in zaviralcem proteaze (PI) amprenavirjem ni prišlo do nasprotovanja protivirusni aktivnosti abakavirja v celičnih kulturah.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Abakavir in lamivudin dokazano zavirata replikacijo laboratorijskih sevov in kliničnih izolatov HIV v številnih vrstah celic, vključno s transformiranimi linijami celic T, iz monocitov/makrofagov nastalimi linijami ter primarnimi kulturami aktiviranih limfocitov iz periferne krvi (PBL – *peripheral blood lymphocytes*) in primarnimi kulturami monocitov/makrofagov. Koncentracija zdravila, potrebna za 50 % učinek na replikacijo virusov (EC_{50}) ali za 50 % zaviralno koncentracijo (IC_{50}), se je razlikovala glede na virus in tip gostiteljske celice.

Srednja vrednost EC_{50} za abakavir proti laboratorijskim sevom HIV-1IIIB in HIV-1HXB2 je bila od 1,4 do 5,8 μM . Mediana ali srednja vrednost EC_{50} za lamivudin proti laboratorijskim sevom HIV-1 je bila od 0,007 do 2,3 μM . Srednja vrednost EC_{50} proti laboratorijskim sevom HIV-2 (LAV2 in EHO) je bila od 1,57 do 7,5 μM za abakavir in od 0,16 do 0,51 μM za lamivudin.

Vrednosti EC_{50} za abakavir proti podtipom HIV-1 skupine M (A-G) so bile od 0,002 do 1,179 μM , proti skupini O od 0,022 do 1,21 μM in proti izolatom HIV-2 od 0,024 do 0,49 μM . Za lamivudin so bile v mononuklearnih celicah periferne krvi vrednosti EC_{50} proti podtipom HIV-1 (A-G) od 0,001 do 0,170 μM , proti skupini O od 0,030 do 0,160 μM in proti izolatom HIV-2 od 0,002 do 0,120 μM .

Nezdravljenim osebam so bili odvzeti izhodiščni vzorci HIV-1, brez aminokislinskih substitucij, povezanih z *odpornostjo*, inocenjeni z multicykličnim testom Virco Antivirogram™ (n = 92 iz COL40263) ali monocikličnim testom Monogram Biosciences PhenoSense™ (n = 138 iz ESS30009). Za abakavir je prvi pokazal mediano vrednosti EC_{50} 0,912 μM (razpon: od 0,493 do 5,017 μM) in drugi 1,26 μM (razpon: od 0,72 do 1,91 μM), za lamivudin pa prvi mediano vrednosti EC_{50} 0,429 μM (razpon: od 0,200 do 2,007 μM) in drugi 2,38 μM (od 1,37 do 3,68 μM).

Analize fenotipske občutljivosti kliničnih izolatov bolnikov s HIV-1 podtipi ne-B skupine M, še nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, v treh študijah so pokazale, da so bili vsi virusi popolnoma občutljivi za abakavir in lamivudin. Ena študija je zajela 104 izolate, ki so vključevali podtip A in A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) in cirkulirajoče rekombinantne oblike (CRF) AD (n = 9), CD (n = 1) ter kompleksni inter-podtip rekombinantni_cpx (n = 1). Druga študija je zajela 18 izolatov, vključno s podtipom G (n = 14) in CRF_AG (n = 4) iz Nigerije, tretja pa šest izolatov (n = 4 CRF_AG, n = 1 A in n = 1 nedoločen) iz Abidjana (Slonokoščena obala).

Izolati HIV-1 (CRF01_AE [n = 12], CRF02_AG [n = 12] in podtip C ali CRF_AC [n = 13]) 37 nezdravljenih bolnikov v Afriki in Aziji so bili občutljivi za abakavir (< 2,5-kratne spremembe IC₅₀) in lamivudin (< 3,0-kratne spremembe IC₅₀), razen 2 izolatov CRF02_AG z 2,9- in 3,4-kratno spremembo za abakavir. Izolati skupine O pri bolnikih, ki še niso dobivali protivirusnega zdravljenja, so bili zelo občutljivi za lamivudin.

Kombinacija abakavirja in lamivudina je v celični kulturi delovala protivirusno proti izolatom podtipa ne-B in izolatom HIV-2 z enakovredno protivirusno aktivnostjo kot pri izolatih podtipa B.

Odpornost

Odpornost in vivo

Izolate virusa HIV-1, odporne na abakavir, so pridobili s selekcijo *in vitro* pri divjem tipu seva HIV-1 (HXB2), so povezali s specifičnimi genotipskimi spremembami v kodonskem delu reverzne transkriptaze (RT)(kodoni M184V, K65R, L74V in Y115). Selekcija za mutacijo M184V se je pojavila prva in je povzročila 2-kratno povečanje IC₅₀. Nadaljnji prehodi v naraščajočih koncentracijah zdravila so povzročili selekcijo za dvojna RT-mutanta 65R/184V in 74V/184V ali trojni RT-mutant 74V/115Y/184V. Dve mutaciji sta povzročili 7- do 8-kratno spremembo občutljivosti za abakavir, za več kot 8-kratno spremembo občutljivosti pa so bile potrebne kombinacije treh mutacij. Tudi prehod s kliničnim izolatom RTMC, odpornim proti zidovudinu, je povzročil selekcijo za mutacijo 184V.

Odpornost virusa HIV-1 na lamivudin vključuje nastanek aminokislinske spremembe M184I (še pogosteje pa M184V) blizu aktivnega mesta virusne RT. Prehod HIV-1 (HXB2) v prisotnosti naraščajočih koncentracij 3TC povzroči pojav virusov, ki so zelo (od > 100-kratnik do > 500-kratnik) odporni proti lamivudinu, in hitro pride do selekcije mutacij RT M184I ali V. IC₅₀ za divji tip HXB2 je od 0,24 do 0,6 μM, IC₅₀ za HBX2 z M184V pa od > 100 do 500 μM.

Protivirusno zdravljenje z upoštevanjem genotipske/fenotipske odpornosti

Odpornost in vivo (bolniki, ki še niso bili zdravljeni)

Pri z virusom HIV-1 okuženih bolnikih, ki so se zdravili s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki je vsebovalo lamivudin, sta se pojavili različici M184V ali M184I.

V ključnih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z virusno neodzivnostjo po zdravljenju z režimom, ki je vseboval abakavir, v izolatih večinoma (45 %) niso odkrili sprememb od izhodišča povezanih z zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI-ji) ali pa so odkrili samo selekcijo M184V ali M184I (45 %). Celotna pogostnost selekcije M184V ali M184I je bila visoka (54 %), redkejša so bile selekcije L74V (5 %), K65R (1 %) in Y115F (1 %) (glejte spodnjo tabelo). Ugotovili so, da vključitev zidovudina v režim zmanjša pogostnost selekcije L74V in K65R v prisotnosti abakavirja (z zidovudinom: 0/40, brez zidovudina: 15/192, 8 %).

Zdravljenje	abakavir + lamivudin+zidovudin	abakavir + lamivudin + NNRTI	abakavir + lamivudin + PI (ali PI/ritonavir)	Skupaj
Število preiskovancev	282	1094	909	2285
Število virusnih neodzivov	43	90	158	306
Število genotipov med zdravljenjem	40 (100 %)	51 (100 %) ¹	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs ²	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Vključuje tri nevirusne neodzive in štiri nepotrjene virusne neodzive.
2. Število oseb z ≥ 1 mutacijo timidinskih analogov (TAMs; *Thymidine analogue mutations*).

Do selekcije mutacij timidinskih analogov lahko pride, če se timidinski analogi dajejo v povezavi z abakavirjem. V metaanalizi šestih kliničnih preskušanj pri režimu, ki je vseboval abakavir brez zidovudina (0/127), selekcije mutacij timidinskih analogov niso ugotovili, ugotovili pa so jo pri režimih, ki so vsebovali abakavir in timidinski analog zidovudin (22/86, 26 %).

Odpornost in vivo (bolniki, ki so že bili zdravljeni)

Pri z virusom HIV-1 okuženih bolnikih, ki so se zdravili s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki je vsebovalo lamivudin, sta se pojavili varianti M184V ali M184I, ki sta povzročili visoko stopnjo odpornosti proti lamivudinu. Podatki *in vitro* nakazujejo, da se pri nadaljevanju uporabe lamivudina v protiretrovirusnem režimu zdravljenja kljub razvoju M184V lahko ohrani rezidualno protiretrovirusno delovanje (verjetno zaradi okvare virusa). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Razpoložljivi klinični podatki so zelo omejeni in tako ne omogočajo zanesljivih zaključkov na tem področju. V vsakem primeru ima uvedba zdravljenja z NRTI-ji, proti katerim virus ni odporen, prednost pred nadaljnjo uporabo lamivudina. Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom kljub mutaciji M184V pride v poštev samo v primerih, ko drugi učinkoviti NRTI-ji niso na voljo.

Pri kliničnih izolatih bolnikov z nenadzorovano replikacijo virusa, ki so bili predhodno zdravljeni z nukleozidnimi zaviralci in so na njih odporni, so dokazali klinično pomembno zmanjšanje občutljivosti za abakavir. V metaanalizi petih kliničnih preskušanj, v katerih je bil abakavir dodan 166 osebam zaradi stopnjevanja zdravljenja, je 123 oseb (74 %) imelo M184V/I, 50 oseb (30 %) T215Y/F,

45 oseb (27 %) M41L, 30 oseb (18 %) K70R in 25 oseb (15 %) D67N. Mutacija K65R ni bila prisotna, L74V in Y115F pa sta bili občasni ($\leq 3\%$). Modeliranje prediktivne vrednosti za genotip (prilagojeno na izhodiščno plazemsko vrednost HIV-1 RNA[vRNA], število CD4+ celic, število in trajanje predhodnih protiretrovirusnih zdravljenj) z logistično regresijo je pokazalo, da je bila prisotnost 3 ali več mutacij, povezanih z odpornostjo proti NRTI-jem, povezana z zmanjšanjem odziva v 4. tednu ($p = 0,015$), prisotnost 4 ali več mutacij pa v povprečju v 24. tednu ($p \leq 0,012$). Poleg tega sta insercijski kompleks na mestu 69 ali mutacija Q151M, navadno ugotovljena v kombinaciji z A62V, V75I, F77L in F116Y, povzročila visoko stopnjo odpornosti proti abakavirju.

Izhodiščna mutacija reverzne transkriptaze	4. teden (n = 166)		
	n	Mediana Sprememba vRNA (log ₁₀ kopij/ml)	Odstotek z < 400 kopijami/ml vRNA
Brez	15	-0,96	40 %
Samo M184V	75	-0,74	64 %
Katera koli mutacija NRTI	82	-0,72	65 %
Kateri koli dve mutaciji, povezani z NRTI	22	-0,82	32 %
Katere koli tri mutacije, povezane z NRTI	19	-0,30	5 %
Štiri ali več mutacij, povezanih z NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotipska odpornost in navzkrižna odpornost

Za fenotipsko odpornost proti abakavirju je potrebna mutacija M184V in še vsaj ena z abakavirjem povzročena mutacija ali mutacija M184V z večkratnimi mutacijami timidinskih analogov. Fenotipska navzkrižna odpornost proti drugim NRTI-jem je v prisotnosti samo mutacije M184V ali M184I omejena. Zidovudin, didanozin, stavudin in tenofovir ohranijo protiretrovirusno delovanje proti takim variantam virusa HIV-1. Prisotnost M184V s K65R povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, tenofovirjem, didanozinom in lamivudinom; prisotnost M184V z L74V povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, didanozinom in lamivudinom. Prisotnost M184V z Y115F povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem in lamivudinom. Razpoložljivi algoritmi interpretacije genotipske odpornosti proti zdravilu in komercialno dostopni testi občutljivosti so določili klinične meje zmanjšanja aktivnosti za abakavir in lamivudin kot ločenih farmakoloških entitet. Te meje napovedujejo občutljivost, delno občutljivost ali odpornost na podlagi bodisi neposrednega merjenja občutljivosti bodisi izračuna fenotipske odpornosti HIV-1 iz genotipa virusa. Vodilo za uporabo abakavirja in lamivudina so lahko trenutno priporočeni algoritmi odpornosti.

Navzkrižna odpornost med abakavirjem ali lamivudinom in protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin, npr. zaviralci proteaz (PI-ji) ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji), je malo verjetna.

Klinične izkušnje

Klinične izkušnje s kombinacijo abakavirja in lamivudina v shemi enkrat na dan temeljijo predvsem na štirih študijah pri še nezdravljenih (naivnih) preiskovancih (študije CNA30021, EPZ104057 (študija HEAT), ACTG5202 in CNA109586 (študija ASSERT)) ter na dveh študijah pri že zdravljenih preiskovancih, CAL30001 in ESS30008.

Predhodno še nezdravljeni bolniki

Režim odmerjanja kombinacije abakavir/lamivudin enkrat dnevno podpira multicentrična, dvojno slepa, nadzorovana študija, ki je pri 770 z virusom HIV okuženih, predhodno še nezdravljenih odraslih bolnikih trajala 48 tednov (CNA30021). V študijo so bili vključeni pretežno z virusom HIV okuženi asimptomatski bolniki (CDC stadij A). Naključno so bili razporejeni tako, da so prejeli kombinacijo abakavirja (ABC) bodisi v odmerku 600 mg enkrat dnevno bodisi v odmerku 300 mg dvakrat dnevno, lamivudina v odmerku 300 mg enkrat dnevno in efavirenza v odmerku 600 mg enkrat dnevno. Rezultati so povzeti po podskupinah v spodnji preglednici:

Izid učinkovitosti 48. teden v CNA30021 glede na izhodišče HIV-1 RNA in CD4 (ZNZ-I TLOVR; preiskovanci, še nezdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili)

	ABC 1-krat dnevno +3TC+EFV (n = 384)	ABC 2-krat dnevno +3TC+EFV (n = 386)
Populacija ZNZ-I Analiza časa do izgube virološkega odziva (TLOVR)	Delež s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	
Vsi preiskovanci	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
Izhodiščna kategorija RNA < 100.000 kopij/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
Izhodiščna kategorija RNA > = 100.000 kopij/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Izhodiščna kategorija CD4 < 50	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
Izhodiščna kategorija CD4 50–100	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
Izhodiščna kategorija CD4 101–200	57/85 (67 %)	43/67 (64 %)
Izhodiščna kategorija CD4 201–350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
Izhodiščna kategorija CD4 > 350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
Zmanjšanje HIV RNA za > 1 log ali < 50 kopij/ml – vsi bolniki	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Pri obeh režimih zdravljenja je bil opažen podoben klinični uspeh (ocenjena točkovna razlika zdravljenja: -1,7; 95 % interval zaupanja; -8,4; 4,9). Iz teh rezultatov lahko s 95 % verjetnostjo zaključimo, da dejanska razlika, ki bi se nagibala v korist režima odmerjanja dvakrat dnevno, ni večja od 8,4 %. Ta možna razlika je dovolj majhna za končni sklep, da sta si režima odmerjanja abakavirja enkrat ali dvakrat dnevno enakovredna.

Pri obeh režimih zdravljenja je bila pogostost virusne neodzivnosti (virusno breme > 50 kopij/ml) majhna: v skupini z režimom odmerjanja enkrat dnevno 10 % in v skupini z režimom odmerjanja dvakrat dnevno 8 %. Pri genotipski analizi je bilo na majhnem vzorcu ugotovljeno, da je težnja pojava

mutacij, povezanih z NRTI-ji, večja pri režimu odmerjanju abakavirja enkrat dnevno kot pri režimu odmerjanja dvakrat dnevno. Zaradi skopih podatkov, ki izhajajo iz te študije, ni mogoče sprejeti zanesljivih zaključkov.

Nekatere primerjalne študije kombinacije abakavir/lamivudin, tj. *HEAT*, *ACTG5202* in *ASSERT*, vsebujejo nasprotujoče si podatke:

Študija EPZ104057 (študija *HEAT*) je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom usklajena 96-tedenska multicentrična študija. Njen primarni cilj je bila ocena relativne učinkovitosti zdravljenja z abakavirjem/lamivudinom (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ter tenofovirjem/emtricitabinom (TDF/FTC, 300 mg/200 mg). Obe shemi sta bili uporabljene enkrat dnevno v kombinaciji z lopinavirjem/ritonavirjem (LPV/r, 800 mg/200 mg) pri bolnikih, okuženih s HIV, ki še niso prejeli zdravljenja (»naivni bolniki«). Analiza primarne učinkovitosti je bila opravljena v 48. tednu, študija pa se je nadaljevala do 96. tedna in je prikazala neinferiornost. Rezultati so povzeti spodaj:

Virusna odzivnost je opredeljen z < 50 kopijami/ml HIV-1 RNA v plazmi

ZNZ-izpostavljena populacija z vključeno menjavo M = F

Virusni odziv	ABC/3TC + LPV/r (n = 343)		TDF/FTC + LPV/r (n = 345)	
	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden
Skupni odziv (stratificiran po izhodiščni HIV-1 RNA)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Odziv po izhodiščni HIV-1 RNA < 100.000 kopij/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Odziv po izhodiščni HIV-1 RNA ≥ 100.000 kopij/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Pri obeh režimih so ugotovili podobno virusno neodzivnost (točkovna ocena razlike med zdravljenjema v 48. tednu: 0,39 %; 95 % IZ: -6,63; 7,40).

Študija ACTG 5202 je bila multicentrična, primerjalna, randomizirana študija z dvojno slepo uporabo abakavirja/lamivudina ali emtricitabina/tenofovirja v kombinaciji odprte uporabe efavirenza ali atazanavirja/ritonavirja pri bolnikih, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli zdravljenja. Bolniki so bili na presejanju stratificirani glede na plazemsko koncentracijo HIV-1 RNA < 100.000 in ≥ 100.000 kopij/ml.

Vmesna analiza v študiji ACTG 5202 je pokazala, da je kombinacija abakavir/lamivudin povezana s statistično pomembnim večjim tveganjem za virusno neodzivnost v primerjavi s kombinacijo emtricitabin/tenofovir (definirano kot virusno breme > 1000 kopij/ml v 16. tednu ali pozneje in pred 24. tednom ali koncentracija HIV-RNA > 200 kopij/ml v 24. tednu ali pozneje) pri bolnikih, ki so imeli na presejanju virusno breme ≥ 100.000 kopij/ml (ocenjeno razmerje tveganja: 2,33; 95 % IZ: 1,46; 3,72; p = 0,0003). Zaradi opaženih razlik v učinkovitosti je Odbor za nadzor podatkov o varnosti (Data Safety Monitoring Board – DSMB) priporočil, da je treba razmisliti o spremembi terapijskega režima pri vseh bolnikih v stratumu z velikim virusnim bremenom. Bolniki v stratumu z majhnim virusnim bremenom so bili še naprej slepi in v študiji.

Analiza podatkov bolnikov v stratumu z majhnim virusnim bremenom ni pokazala nobenih dokazljivih razlik med nukleozidnima osnovama glede na delež bolnikov brez virusne neodzivnosti v 96. tednu. Rezultati so prikazani spodaj:

- 88,3 % z ABC/3TC in 90,3 % s TDF/FTC med uporabo z atazanavirjem/ritonavirjem kot tretjim

- zdravilom, razlika med zdravljenjema $-2,0\%$ (95 % IZ: $-7,5\%$, $3,4\%$),
- $87,4\%$ z ABC/3TC in $89,2\%$ s TDF/FTC med uporabo z efavirenzem kot tretjim zdravilom, razlika med zdravljenjema $-1,8\%$ (95 % IZ: $-7,5\%$, $3,9\%$).

Študija CNA109586 (študija ASSERT) je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija abakavirja/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) in tenofovirja/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg). Oba sta bila dajana enkrat dnevno z efavirenzem (EFV, 600 mg) HLA-B*5701-negativnim bolnikom, okuženim s HIV-1, ki še niso prejeli antiretrovirusnega zdravljenja (ART). Virološke rezultate povzema spodnja tabela:

Virusni odziv po 48 tednih ZNZ-izpostavljene populacije z < 50 kopijami/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (n = 192)	TDF/FTC + EFV (n = 193)
Celotni odziv	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Odziv po izhodiščni HIV-1 RNA < 100.000 kopij/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Odziv po izhodiščni HIV-1 RNA ≥ 100.000 kopij/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

Po 48 tednih so s shemo ABC/3TC ugotovili nižjo stopnjo virološkega odziva kot s TDF/FTC (točkovna ocena razlike med zdravljenjema: $11,6\%$, 95 % IZ: 2,2, 21,1).

Predhodno že zdravljeni bolniki

Podatki dveh študij, CAL30001 in ESS30008, so pokazali, da je virološka učinkovitost kombinacije abakavir/lamivudin enkrat dnevno pri že zdravljenih bolnikih podobna virološki učinkovitosti abakavirja 300 mg dvakrat dnevno skupaj z lamivudinom 300 mg enkrat dnevno ali 150 mg dvakrat dnevno.

182 bolnikov, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju prišlo do virusne neodzivnosti, je bilo v študiji CAL30001 randomiziranih tako, da so 48 tednov prejeli bodisi kombinacijo abakavir/lamivudin enkrat dnevno bodisi abakavir v odmerku 300 mg dvakrat dnevno in lamivudin v odmerku 300 mg enkrat dnevno, v obeh primerih v kombinaciji s tenofovirjem in PI-jem ali NNRTI-jem. Opaženo je bilo podobno zmanjšanje vrednosti HIV-1 RNA (na osnovi ugotovljene povprečne površine pod krivuljo, zmanjšane za izhodiščne vrednosti), ki kaže, da je skupina, ki je prejela kombinacijo abakavir/lamivudin, enakovredna skupini, ki je prejela abakavir in lamivudin dvakrat dnevno (AAUCMB; $-1,65 \log_{10}$ kopij/ml v primerjavi z $-1,83 \log_{10}$ kopij/ml; interval zaupanja 95 %; $-0,13$; $0,38$). Deleža s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (50 % v primerjavi s 47 %) in < 400 kopij/ml (54 % v primerjavi s 57 %) v 48. tednu sta bila primerljiva v obeh skupinah (populacija ZNZ). Ker so bili v to študijo vključeni samo zmerno zdravljeni bolniki, pri čemer je bilo virusno breme med kraki študije neenakomerno porazdeljeno, je treba te rezultate interpretirati previdno.

V študiji ESS30008 je bilo 260 bolnikov, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju z abakavirjem v odmerku 300 mg dvakrat dnevno in lamivudinom v odmerku 150 mg dvakrat dnevno ter PI-jem ali NNRTI-jem prišlo do virološke supresije, nato randomiziranih tako, da so 48 tednov nadaljevali z opisanim režimom zdravljenja ali jim je bilo za isto obdobje uvedeno zdravljenje s kombinacijo abakavirja/lamivudina in PI-jem ali NNRTI-jem. Rezultati po 48. tednih so pokazali, da je bil v

skupini, ki je prejela kombinacijo abakavirja/lamivudina, virusni odziv podoben (neinferioren) odzivu v skupini, ki je prejela abakavir in lamivudin (izhajajoč iz odstotka oseb s HIV-1 RNA <50 kopij/ml (90 % oziroma 85 %; interval zaupanja 95 %; -2,7; 13,5).

Imetnik dovoljenja za promet za kombinacijo abakavir/lamivudin ni ugotovil ocene genotipske občutljivosti (GSS – *genotypic sensitivity score*). V preglednici so za študijo CAL30001 prikazani deleži že zdravljenih bolnikov, ki so imeli 48. teden HIV-RNA < 50 kopij/ml po genotipski občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju (OBT – *optimized background therapy*). Ocenjen je bil tudi vpliv na odziv zaradi poglavitnih mutacij po definiciji IAS-USA za abakavir in lamivudin ter mutacij, povezanih z odpornostjo proti več NRTI, v primerjavi z izhodišnimi mutacijami. GSS so bile dobljene iz poročil Monogram; občutljivim virusom so bile dodeljene vrednosti 1–4, odvisno od števila zdravil v shemi, virusom z zmanjšano občutljivostjo pa je bila pripisana vrednost 0. Ocene genotipske občutljivosti niso bile določene za vse bolnike ob izhodišču. Oceno genotipske občutljivosti (GSS) < 2 ali ≥ 2 in uspešno supresijo na < 50 kopij/ml do 48. tedna je imel podoben delež bolnikov v krakih CAL30001 z abakavirjem enkrat dnevno in dvakrat dnevno.

Delež bolnikov v CAL30001 z < 50 kopijami/ml 48. teden po oceni genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju in po številu izhodiščnih mutacij

	ABC/3TC FDC 1- krat dnevno (n = 94)				ABC 2-krat dnevno +3TC 1- krat dnevno (n = 88)
	Število izhodiščnih mutacij ¹				
Genotipski SS v OBT	Vsi	0–1	2–5	6+	Vsi
≤ 2	10/24 (42 %)	3/24 (13 %)	7/24 (29 %)	0	12/26 (46 %)
> 2	29/56 (52 %)	21/56 (38 %)	8/56 (14 %)	0	27/56 (48 %)
Ni znano	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
Vsi	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

¹ Glavne mutacije po definiciji IAS-USA na abakavir ali lamivudin in mutacije, povezane z odpornostjo proti več NRTI.

V študijah CNA109586 (ASSERT) in CNA30021 pri še nezdravljenih (naivnih) bolnikih so genotipske podatke pridobili samo za podskupino bolnikov ob presejanju ali izhodiščno ter za bolnike, ki so izpolnjevali merila virusne neodzivnosti. Podatki delne podskupine bolnikov, ki so na voljo za študijo CNA30021, so prikazani v spodnji preglednici, vendar jih je treba tolmačiti previdno. Ocene občutljivosti na zdravilo so bile določene za vsak bolnikov virusni genotip z uporabo algoritma ANRS 2009 genotipske odpornosti HIV-1 proti zdravilu. Vsako zdravilo z občutljivostjo v shemi je dobilo oceno 1, zdravilom, pri katerih algoritem ANRS napoveduje odpornost, pa je bila dodeljena vrednost 0.

Delež bolnikov v CNA30021 z < 50 kopij/ml v 48. tednu po oceni genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju in po številu izhodiščnih mutacij

	ABC 1-krat dnevno +3TC 1-krat dnevno + EFV 1-krat dnevno (n = 384)				ABC 2-krat dnevno + +3TC 1-krat dnevno + EFV 1- krat dnevno (n = 386)
	Število izhodiščnih mutacij ¹				
Genotipski SS v OBT	Vsi	0–1	2–5	6+	Vsi

≤ 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 %)
Vsi	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (< 1 %)	0	60/120 (50 %)

¹ Glavne mutacije na abakavir ali lamivudin po definiciji IAS-USA (dec 2009)

Pediatrična populacija

V okviru randomizirane, multicentrične, kontrolirane študije z virusom HIV okuženih pediatričnih bolnikov so primerjali režima odmerjanja abakavirja in lamivudina enkrat dnevno v primerjavi z dvakrat dnevno. 1206 pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesecev do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677) in so prejeli odmerke po odmernih priporočilih glede na telesno težo po terapevtskih smernicah Svetovne zdravstvene organizacije (Protiretrovirusno zdravljenje okužbe s HIV pri dojenčkih in otrocih, 2006). Po 36 tednih režima odmerjanja, ki je vključeval abakavir in lamivudin dvakrat dnevno, so 669 primernih preiskovancev randomizirali bodisi na nadaljevanje uporabe dvakrat dnevno bodisi na prehod na uporabo abakavirja in lamivudina enkrat dnevno za vsaj dodatnih 96 tednov. Znotraj te populacije so 104 bolniki, ki so tehtali vsaj 25 kg, prejeli 600 mg abakavirja in 300 mg lamivudina v obliki abakavir/lamivudinenkrat dnevno z mediano trajanja izpostavljenosti 596 dni.

Pri 669 preiskovancih, randomiziranih v tej študiji (starih od 12 mesecev do vključno 17 let), je bilo dokazano, da je skupina z odmerjanjem abakavirja/lamivudina enkrat dnevno primerljiva (neinferiorna) skupini z odmerjanjem dvakrat dnevno glede na vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti –12 %, kar zadeva primarni opazovani dogodek < 80 kopij/ml v 48. tednu in 96. tednu (sekundarni opazovani dogodek) ter vse druge testirane prage (< 200 kopij/ml, < 400 kopij/ml, < 1000 kopij/ml), ki so bili vsi znotraj omenjene meje neinferiornosti. Analize podskupin za testiranje heterogenosti med uporabo enkrat in dvakrat dnevno niso pokazale pomembnih vplivov spola, starosti ali virusnega bremena ob randomizaciji. Sklepi so potrdili neinferiornost ne glede na metodo analize.

Med 104 bolniki, ki so prejeli kombinacijo abakavir/lamivudin, vključno s tistimi med 40 kg in 25 kg, je bila virusna supresija podobna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dokazano je, da je tableta s kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku bioekvivalentna ločenemu dajanju lamivudina in abakavirja. To so dokazali z enkratnim odmerkom pri zdravih prostovoljcih (n = 30) s trismerno navzkrižno bioekvivalentno študijo: kombinacija abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku (na tešče) v primerjavi z 2 x 300 mg tabletami abakavirja in 2 x 150 mg tabletami lamivudina (na tešče) in v primerjavi z abakavirjem/lamivudinom v fiksnem odmerku, zaužitem sočasno z obrokom z visoko vsebnostjo maščobe. Na podlagi površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) in največje koncentracije (C_{max}) so ugotovili, da v teščem stanju ni pomembne razlike v obsegu absorpcije obeh učinkovin. Tudi pri dajanju kombinacije abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku na tešče ali po hranjenju so ugotovili, da hrana nima klinično pomembnega vpliva. Rezultati torej kažejo, da se kombinacija abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. V nadaljevanju so opisane farmakokinetične lastnosti lamivudina in abakavirja.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se abakavir in lamivudin hitro in dobro absorbirata iz prebavil. Pri odraslih je absolutna biološka uporabnost peroralno danega abakavirja približno 83 %, peroralno danega lamivudina pa približno 80–85 %. Povprečen čas za doseg največje serumske koncentracije (t_{max}) je

pri abakavirju približno 1,5 ure in pri lamivudinu 1,0 ure. Po vnosu abakavirja v enkratnem 600 mg odmerku je srednja (CV) C_{\max} 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) in srednja (CV) AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %). Po sedemdnevem peroralnem dajanju lamivudina v odmerku 300 mg enkrat dnevno je srednja C_{\max} v stanju dinamičnega ravnovesja 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26 %) in srednja (CV) AUC_{24} 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Porazdelitev

Študije z intravensko danim abakavirjem in lamivudinom so pokazale, da je srednji navidezni volumen porazdelitve abakavirja 0,8 l/kg in lamivudina 1,3 l/kg. Študije vezave na plazemske beljakovine *in vitro* kažejo, da se abakavir pri terapevtskih koncentracijah slabo do zmerno (~49 %) veže na humane plazemske beljakovine. Lamivudin ima v terapevtskem razponu odmerkov linearno farmakokinetiko in se *in vitro* veže na plazemske beljakovine samo v manjši meri (< 36 %). To kaže na majhno verjetnost za interakcije z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja vezave na plazemske beljakovine.

Podatki kažejo, da abakavir in lamivudin prehajata v centralni živčni sistem (CŽS) in dosežeta cerebrospinalno tekočino (CST). Študije z abakavirjem kažejo, da je razmerje med AUC v CST in AUC v plazmi med 30 in 44 %. Če se abakavir daje v odmerku 600 mg dvakrat dnevno, so opazovane vrednosti največjih koncentracij 9-krat večje od IC_{50} abakavirja (0,08 $\mu\text{g/ml}$ ali 0,26 μM). 2–4 ure po peroralnem dajanju je bilo srednje razmerje koncentracij lamivudina CST/serum približno 12 %. Dejanski obseg penetracije lamivudina v CŽS in korelacija s klinično učinkovitostjo nista znana.

Biotransformacija

Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih, približno 2 % prejetega odmerka pa se v nespremenjeni obliki izloči skozi ledvice. Pri človeku se abakavir v glavnem presnavlja z alkoholno dehidrogenazo in glukuronidacijo, pri čemer nastaneta 5'-karboksilna kislina in 5'-glukuronid, ki predstavljata približno 66 % prejetega odmerka. Ta presnovka se v glavnem izločata z urinom.

Presnova lamivudina le v manjši meri prispeva k njegovemu izločanju. Lamivudin se v glavnem izloča skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Verjetnost presnovnih interakcij z drugimi zdravili je majhna zaradi majhnega obsega jetrne presnove (od 5 do 10 %).

Izločanje

Srednji razpolovni čas abakavirja je približno 1,5 ure. Po večkratnem peroralnem dajanju abakavirja v odmerku 300 mg dvakrat dnevno ne prihaja do pomembnega kopičenja abakavirja. Izločanje abakavirja poteka s presnovo v jetrih, presnovki pa se nato pretežno izločijo z urinom. Presnovki in nespremenjeni abakavir predstavljajo približno 83 % danega odmerka abakavirja v urinu. Preostanek se izloči z blatom.

Opazovan eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša od 5 do 7 ur. Srednja vrednost systemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež predstavlja ledvični očišek (> 70 %), ki poteka prek transportnega sistema za organske katione. Študije pri bolnikih z ledvično okvaro so pokazale, da ledvična disfunkcija vpliva na izločanje lamivudina. Zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz ni priporočeno uporabljati pri bolnikih z očištkom kreatinina < 50 ml/min, saj potrebnega prilagajanja odmerka ni mogoče izvesti (glejte poglavje 4.2).

Intracelularna farmakokinetika

V študiji, kjer je 20 z virusom HIV okuženih bolnikov prejelo abakavir v odmerku 300 mg dvakrat dnevno, pri čemer je bil pred 24-urnim obdobjem jemanja vzorcev zaužit samo en 300 mg odmerek, je bila geometrijska sredina terminalnega intracelularnega razpolovnega časa karbovir-TP v stanju dinamičnega ravnotežja 20,6 ure, za razliko od geometrijske sredine plazemskega razpolovnega časa abakavirja v tej študiji, ki je bila 2,6 ure. V navzkrižni študiji pri 27 bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bila intracelularna izpostavljenost karbovir-TP-ju večja pri režimu odmerjanja abakavirja 600 mg enkrat dnevno ($AUC_{24,ss}$ + 32 %, $C_{\max 24,ss}$ + 99 % in C_{trough} + 18 %) kot pri režimu odmerjanja

300 mg dvakrat dnevno. Pri bolnikih, ki so prejeli lamivudin v odmerku 300 mg enkrat dnevno, je bil terminalni intracelularni razpolovni čas lamivudin-TP 16–19 ur, razpolovni čas lamivudina v plazmi pa 5–7 ur. V navzkrižni študiji pri 60 zdravih prostovoljcih so bili intracelularni farmakokinetični parametri lamivudin-TP-ja pri režimu odmerjanja lamivudina 300 mg enkrat dnevno podobni ($AUC_{24,ss}$ in $C_{max24,ss}$) ali manjši ($C_{trough} - 24\%$) kot pri režimu odmerjanja lamivudina 150 mg dvakrat dnevno. Ti podatki na splošno podpirajo uporabo lamivudina v odmerku 300 mg in abakavirja v odmerku 600 mg enkrat dnevno za zdravljenje bolnikov, okuženih z virusom HIV. Poleg tega je bila učinkovitost in varnost take kombinacije, dane enkrat dnevno, dokazana s ključno klinično študijo (CNA30021 – glejte Klinične izkušnje).

Posebne populacije bolnikov

Okvara jeter

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za abakavir in lamivudin posamezno.

Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih. Farmakokinetične lastnosti abakavirja so preučevali pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh ocena 5–6), ki so prejeli abakavir v enkratnem 600 mg odmerku. V območju 10,4 do 54,8 ug.h/ml je bila srednja vrednost AUC 24,1 ug.h/ml. Rezultati so pokazali, da je bila AUC abakavirja povečana v povprečju za 1,89-krat [1,32; 2,70], eliminacijski razpolovni čas pa v povprečju za 1,58-krat [1,22; 2,04], 90% interval zaupanja. Ker je pri bolnikih z blago okvaro jeter izpostavljenost abakavirju precej variabilna, pri tej populaciji bolnikov ni mogoče podati priporočil glede zmanjšanja odmerka.

Podatki, pridobljeni pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter kažejo, da jetrna disfunkcija nima pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti lamivudina.

Na podlagi podatkov pridobljenih za abakavir, se kombinacija abakavirja in lamivudina ne priporoča pri bolnikih, ki imajo zmerno ali hudo jetrno okvaro.

Okvara ledvic

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za abakavir in lamivudin posamezno. Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih, pri čemer se 2 % izločita v nespremenjeni obliki z urinom. Pri bolnikih s terminalnim stadijem bolezni ledvic je farmakokinetika abakavirja podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Študije z lamivudinom kažejo, da so pri bolnikih z ledvično disfunkcijo plazemske koncentracije (AUC) zaradi manjšega očistka povečane. Zdravila Abakavir/lamivudin Sandoz ni priporočeno uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min, saj potrebnega prilagajanja odmerka ni mogoče izvesti.

Starejši

Za bolnike, starejše od 65 let, podatki o farmakokinetičnih lastnostih niso na voljo.

Otroci

Pri otrocih se abakavir hitro in dobro absorbira iz peroralnih farmacevtskih oblik. Pediatrične farmakokinetične študije so pokazale, da odmerjanje enkrat dnevno zagotavlja ekvivalentno AUC_{24} kot odmerjanje enakega celotnega dnevnega odmerka dvakrat dnevno; to velja za peroralno raztopino in tablete.

Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, je bila absolutna biološka uporabnost lamivudina (približno 58–66 %) manjša in bolj variabilna. Pediatrične farmakokinetične študije s tabletami so pokazale, da odmerjanje enkrat dnevno zagotavlja ekvivalentno AUC_{24} kot odmerjanje enakega celotnega dnevnega odmerka dvakrat dnevno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z izjemo negativnega mikronukleusnega testa, izvedenega *in vivo* na podganah, drugi podatki o učinkih kombinacije abakavir in lamivudin pri živalih niso na voljo.

Mutagenost in karcinogenost

Niti abakavir niti lamivudin nista pokazala mutagenosti pri testih na bakterijah, vendar pa, skladno z drugimi nukleozidnimi analogi, zavirata podvajanje celične DNK v *in vitro* testih na celicah sesalcev, npr. celicah mišjega limfoma. Rezultati mikronukleusnega testa, izvedenega *in vivo* na podganah s kombinacijo abakavirja in lamivudina, so bili negativni.

Pri odmerkih, ki so dali od 40- do 50-krat večje plazemske koncentracije od terapevtskih, lamivudin *in vivo* ni pokazal genotoksičnega delovanja. Abakavir ima šibek potencial, da pri visokih preskušanih koncentracijah tako *in vitro* kot *in vivo* povzroča poškodbe kromosomov.

Karcinogeni potencial kombinacije abakavir in lamivudin ni bil testiran. V študijah karcinogenosti pri dolgoročni peroralni uporabi pri podganah in miših lamivudin ni pokazal karcinogenega potenciala. Študije karcinogenosti peroralno danega abakavirja pri miših in podganah so pokazale večjo pogostnost pojava malignih in nemalignih tumorjev. Maligni tumorji so se pri samcih obeh vrst pojavljali na žlezah prepucija, pri samicah obeh vrst pa na žlezi klitorisa. Pri podganah so se pri samcih pojavljali na ščitnici ter pri samicah na jetrih, sečnem mehurju, bezgavkah in v podkožju.

Večina omenjenih tumorjev se je pojavila pri dajanju največjih odmerkov abakavirja, tj. 330 mg/kg/dan pri miših in 600 mg/kg/dan pri podganah. Izjema je bil tumor na žlezah prepucija, ki se je pri miših pojavil pri odmerku 110 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost, ki na miših in podganah ni imela še nobenega karcinogenega učinka, je bila ekvivalentna 3-kratni oziroma 7-kratni sistemski izpostavljenosti med zdravljenjem pri človeku. Čeprav klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana, ti podatki kažejo, da pri človeku potencialna klinična korist prevlada nad tveganjem zaradi karcinogenosti.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Toksikološke študije so pokazale, da je abakavir povečal maso jeter pri podganah in opicah. Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana. V kliničnih študijah ni dokazov, da bi bil abakavir hepatotoksičen. Pri človeku tudi niso opazili avtoindukcije presnove abakavirja ali indukcije presnove drugih zdravil, ki se presnavljajo v jetrih.

Pri miših in podganah so po dveh letnem dajanju abakavirja opazili blago degeneracijo miokarda. Sistemske izpostavljenosti so bile enakovredne od 7- do 24-kratni sistemski izpostavljenosti, kakršna se pričakuje pri človeku. Klinična pomembnost tega podatka ni bila ugotovljena.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri živalih je bilo dokazano, da lamivudin in abakavir prehajata skozi placento.

V študijah na živalih lamivudin ni pokazal teratogenih učinkov, nakazana pa je bila povečana embrionalna smrtnost kuncev, in to že pri relativno nizkih sistemskih izpostavljenostih, ki so primerljive s tistimi pri ljudeh. Pri podganah podobnega učinka niso opazili, niti pri zelo visoki sistemski izpostavljenosti.

Abakavir izkazuje embrionalno in fetalno toksičnost pri podganah, ne pa tudi pri kuncih. Med drugim so pri njih ugotovili zmanjšanje teže fetusov, edem fetusov, porast skeletnih sprememb/malformacij, zgodnje intrauterine pogine in mrtvorodnost. Iz teh ugotovitev o embrio-fetalni toksičnosti ni mogoče sklepati o teratogenem potencialu abakavirja.

Študija plodnosti pri podganah je pokazala, da abakavir in lamivudin ne vplivata na plodnost samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
krospovidon (tip A)
povidon (K-30)
rumeni železov oksid (E 172)

Obloga tablete

hipromeloza HPMC 2910 -3mPas
hipromeloza HPMC 2910 -6mPas
titanov dioksid (E 171)
makrogol 400
polisorbat 80
sončno rumeno FCF (E 110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30, 60 ali 90 tablet v neprosojnih belih (PVC/Aclar/Al ali PVC/PVDC/Al) pretisnih omotih in 30 tablet v belih plastenkah iz HDPE s polipropilensko zaporko, varno za otroke, s potiskanim ovojem, indukcijsko varjeno in označeno. Plastenke vsebujejo vrečko aktivnega oglja (100 cm³) ali vrečko aktivnega oglja in snov, ki absorbira kisik (120 cm³), za nadzor vlage v plastenki.

Na voljo so tudi združena pakiranja s 60 (2 pakiranja po 30) ali 90 (3 pakiranja po 30) tabletami v neprosojnih belih pretisnih omotih (PVC/Aclar/Al ali PVC/PVDC/Al).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02306/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 2. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 1. 2019