

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg abakavirja in 300 mg lamivudina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Sončno rumeno FCF (E110) 1,86 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Oranžne filmsko obložene tablete, v obliki modificirane kapsule. Velikost tablet je 19,4 mm x 10,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Pred uvedbo zdravljenja z abakavirjem je pri vsakem bolniku, okuženim 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 STADA je ena tableta enkrat dnevno.

Otroci, ki tehtajo manj kot 25 kg:

Zdravilo Abakavir/lamivudin STADA 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 STADA je v obliki tablet s fiksnim odmerkom in se ga ne sme predpisovati bolnikom, pri katerih je potrebno prilagajanje odmerkov. V primeru indikacije za ukinitvev ali prilagoditev odmerka ene izmed zdravilnih učinkovin so na voljo zdravila z abakavirjem ali lamivudinom. V takih primerih mora zdravnik upoštevati informacije o vsakem posameznem zdravilu.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki:

Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih, starejših od 65 let, trenutno ni na voljo. Pri tej starostni skupini je zaradi s starostjo povezanih sprememb, kot sta zmanjšano delovanje ledvic in spremembe v hematoloških parametrih, potrebna posebna previdnost.

Ledvična okvara:

Zdravila Abakavir/lamivudin STADA ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min, saj obvezno prilagajanje odmerka ni možno (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara:

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

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Abakavir/lamivudin STADA 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 STADA se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na 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 zdravilo Abakavir/lamivudin STADA, ni.

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusnim zdravljenjem bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa okužbe.

Preobčutljivostne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8)

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

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

Zato je treba upoštevati naslednje:

- HLA-B*5701 status je vedno treba dokumentirati pred začetkom zdravljenja.
 - Zdravila Abakavir/lamivudin STADA se nikdar ne sme uvesti bolnikom s pozitivnim HLA-B*5701 statusom; prav tako se ga ne sme uvesti bolnikom z negativnim HLA-B*5701 statusom, ki so imeli v preteklosti med uporabo sheme z abakavirjem sum na preobčutljivostne reakcije na abakavir.
 - **Zdravljenje z zdravilom Abakavir/lamivudin STADA je treba prekiniti brez odlašanja** v primeru suma na preobčutljivostne reakcije, tudi ob odsotnosti alela HLA-B*5701. Odlašanje s prenehanjem zdravljenja z zdravilom Abakavir/lamivudin STADA, ko se pojavi preobčutljivost, lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.
 - Po prenehanju zdravljenja z zdravilom Abakavir/lamivudin STADA zaradi suma na preobčutljivostne reakcije, se zdravila Abakavir/lamivudin STADA **ali katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje abakavir, nikoli ne sme ponovno uvesti.**
 - Ponovna uvedba zdravil z abakavirjem po sumu na preobčutljivostne reakcije na abakavir lahko povzroči takojšnjo ponovitev simptomov v nekaj urah. Takšna ponovitev je po navadi hujša od prvega pojava in lahko vključuje življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt.
 - Da bi preprečili ponovno uporabo abakavirja, je treba bolnikom, ki so imeli sum na preobčutljivostne reakcije, naročiti, naj preostale tablete zdravila Abakavir/lamivudin STADA ustrezno odstranijo.
- **Klinični opis preobčutljivostnih reakcij na abakavir**

Preobčutljivostne reakcije na abakavir so dobro opredelili v kliničnih študijah in med obdobjem spremljanja po prihodu zdravila na trg. Simptomi se običajno pojavijo v prvih šestih tednih (povprečen čas do pojava je 11 dni) po začetku zdravljenja z abakavirjem, **vendar pa se lahko preobčutljivostne reakcije pojavijo kadar koli med zdravljenjem.**

Skoraj vse preobčutljivostne reakcije na abakavir vključujejo zvišano telesno temperaturo in/ali izpuščaj. Drugi znaki in simptomi, opaženi v okviru preobčutljivostnih reakcij na abakavir, so podrobno opisani v poglavju 4.8 (Opis izbranih neželenih učinkov), vključno s simptomi na dihalih in prebavilih. Pomembno je, da **lahko taki simptomi povzročijo napačno prepoznavo preobčutljivostnih reakcij kot bolezni dihal (pljučnica, bronhitis, faringitis) ali kot gastroenteritisa.**

Simptomi, ki so pogojeni s preobčutljivostnimi reakcijami, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in lahko postanejo življenjsko nevarni. Po prenehanju jemanja abakavirja ti simptomi navadno izginejo. V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so abakavir prenehali jemati zaradi drugih razlogov, ne zaradi simptomov preobčutljivostnih reakcij, 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 masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša raven 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 mase 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 pa je vzročna povezava z lamivudinom in abakavirjem negotova.

Tveganje za virusni neodziv

- Zdravljenje s kombinacijo treh nukleozidov: Če so bolniki enkrat dnevno prejeli abakavir in lamivudin v kombinaciji z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom, so poročali o visoki stopnji virusnega neodziva in o pojavu odpornosti v zgodnji fazi zdravljenja.
- Tveganje za virusni neodziv bi lahko bilo pri zdravlilu Abakavir/lamivudin STADA večje kot pri drugih terapevtskih možnostih (glejte poglavje 5.1).

Bolezni jeter

Varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Abakavir/lamivudin STADA pri bolnikih z znatnimi osnovnimi motnjami v delovanju jeter niso dokazali. Zdravilo Abakavir/lamivudin STADA se ne priporoča pri bolnikih z 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 take bolnike nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če se pri teh bolnikih opazi poslabšanje bolezni jeter, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Bolniki sočasno kronično okuženi 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 hude in potencialno smrtne neželene učinke, povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne informacije o teh zdravilih.

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 pri zdravljenju, ki vsebujejo lamivudin in so indicirana za zdravljenje HBV.

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

Moteno delovanje mitohondrijev po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na delovanje mitohondrijev, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Opisani so primeri motenj delovanja mitohondrijev pri HIV negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani 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 take 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 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. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je potrebno obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), 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 zdravilo Abakavir/lamivudin STADA ali katero koli drugo protiretrovirusno zdravljenje okužbe z virusom HIV ne ozdravi in da se tako še vedno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe s HIV. Bolniki morajo ostati pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju s HIV povezanimi boleznimi.

Srčni infarkt

Opazovalne študije so pokazale povezavo med srčnim infarktom in jemanjem abakavirja. Bolniki, ki so bili vključeni v študijo, so večinoma že imeli izkušnje s protiretrovirusnimi zdravili. Podatki iz kliničnih preskušanj so pokazali omejeno število srčnih infarktov, kar ne more izključiti majhnega povečanja tveganja. V celoti dostopni podatki iz opazovalnih skupin in randomiziranih preskušanj kažejo nekaj neskladnosti in ne morejo niti potrditi niti ovreči vzročne povezave med zdravljenjem z abakavirjem in tveganjem za srčni infarkt. Do sedaj ni ugotovljen biološki mehanizem, ki bi pojasnil morebitno povečanje tveganja. Pri predpisovanju zdravila Abakavir/lamivudin STADA, je treba zmanjšati vse prilagodljive dejavnike tveganja (npr. kajenje, hipertenzijo in hiperlipidemijo).

Interakcije z drugimi zdravili

Zdravila Abakavir/lamivudin STADA se ne sme jemati skupaj s katerim koli zdravilom, ki vsebuje lamivudin ali z zdravilom, ki vsebuje emtricitabin.

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

Pomožne snovi

Zdravilo Abakavir/lamivudin STADA vsebuje azo barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Abakavir/lamivudin STADA vsebuje abakavir in lamivudin, zato je katera koli interakcija, povezana s posamezno zdravilno učinkovino, relevantna tudi za zdravilo Abakavir/lamivudin STADA. 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 s sestavinami, ki se izločajo z alkoholno dehidrogenazo, lahko spremeni izpostavljenost abakavirju. Lamivudin se odstrani skozi ledvice. Aktivno ledvično izločanje lamivudina v urinu posredujejo organski kationski prenašalci; sočasna uporaba lamivudina z zaviralci teh prenašalcev lahko poveča izpostavljenost lamivudinu.

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

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

V nadaljevanju navedene interakcije niso izčrpane, so pa reprezentativne za skupine na katerih so bile izvedene.

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
didanozin/abakavir	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.
didanozin/lamivudin	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	
zidovudin/abakavir	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	
zidovudin/lamivudin zidovudin 300 mg enkratni odmerek lamivudin 150 mg enkratni odmerek	lamivudin: AUC ↔ zidovudin: AUC ↔	
emtricitabin/lamivudin		Zaradi podobnosti se zdravila Abakavir/lamivudin STADA ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, npr. emtricitabinom.
PROTIMIKROBNA ZDRAVILA		
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	Prilagoditev odmerjanja zdravila Abakavir/lamivudin STADA ni potrebna. Če je potrebna sočasna uporaba kotrimoksazola, je treba bolnike klinično nadzorovati. Veliki odmerki trimetoprima/sulfametoksazola za zdravljenje pljučnice zaradi
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg enkrat na dan 5 dni/300 mg enkratni odmerek)	lamivudin: AUC ↑ 40 % trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (zaviranje organskega kationskega prenašalca)	

		<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) in toksoplazmoze niso bili proučevani in se jim je treba izogibati.
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterIJAMI		
rifampicin/abakavir	Medsebojnega delovanja niso proučevali. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
rifampicin/lamivudin	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	
ANTIKONVULZIVI		
fenobarbital/abakavir	Medsebojnega delovanja niso proučevali. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
fenobarbital/lamivudin	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	
fenitoin/abakavir	Medsebojnega delovanja niso proučevali. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov. Spremljajte koncentracijo fenitoina.
fenitoin/lamivudin	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	
ANTIHIStAMINIKI (ANTAGONISTI HIStAMINSKIH RECEPTORJEV H2)		
ranitidin/abakavir	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.
ranitidin/lamivudin	Medsebojnega delovanja niso proučevali. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Ranitidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	
cimetidin/abakavir	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.
cimetidin/lamivudin	Medsebojnega delovanja niso proučevali. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Cimetidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	
CITOTOKSIČNA ZDRAVILA		

kladribin/lamivudin	Medsebojnega delovanja niso proučevali. <i>In vitro</i> lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina in tako ustvarja možno tveganje za izgubo učinkovitosti kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekateri klinični izsledki potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom.	Zato sočasna uporaba lamivudina in kladribina ni priporočljiva (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 STADA ni potrebna. Pri večini bolnikov prilagoditev odmerjanja metadona ni verjetna; občasno se lahko zahteva retitracija metadona.
metadon/lamivudin	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	
RETINOIDI		
retinoidne sestavine (npr. izotretinoin)/abakavir	Medsebojnega delovanja niso proučevali. Možno medsebojno delovanje zaradi skupne poti izločanja preko alkoholne dehidrogenaze.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
retinoidne sestavine (npr. izotretinoin)/lamivudin Ni študij medsebojnega delovanja.	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	
RAZNO		
etanol/abakavir (0,7 g/kg enkratni odmerek/600 mg enkratni odmerek)	abakavir: AUC ↑ 41 % etanol: AUC ↔ (zaviranje alkoholne dehidrogenaze)	Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.
etanol/lamivudin	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kot splošno navodilo velja, da je treba upoštevati podatke na živalih, kot tudi izkušnje pri nosečnicah, kadar se odločamo o uporabi protiretrovirusnih učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa na novorojenčka.

Študije na živalih z abakavirjem so pokazale toksične učinke na razvijajoči se zarodek in plod pri podganah, ne pa pri kuncih. Študije na živalih z lamivudinom so pokazale porast zgodnjih smrti zarodkov pri kuncih, ne pa pri podganah (glejte poglavje 5.3). Učinkovini zdravila Abakavir/lamivudin STADA lahko zavirata podvojevanje celične DNA, in 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 več kot 1.000 izidov po izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju, ne kažejo na malformacijske učinke abakavirja ali njegovih učinkov na plod ali novorojenčka. Pri nosečnicah, ki so prejemale lamivudin, podatki iz več kot 1.000 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in več kot 1.000 izidov po izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju, ne kažejo na malformacijske učinke lamivudina ali njegovih učinkov na plod ali novorojenčka. Na podlagi teh podatkov ni verjetno, da bi bil abakavir/lamivudin pri človeku povezan s tveganjem za malformacije, kljub temu, da ni podatkov o uporabi abakavirja/lamivudina med nosečnostjo.

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

Moteno delovanje mitohondrijev

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi *in vitro* in *in vivo* v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenj delovanja mitohondrijev pri HIV negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali po rojstvu 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 parov mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, je serumska koncentracija lamivudina pri dojenih dojenčkih od mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo nizka (manj kot 4 % materine serumske koncentracije) in se postopoma zniža do nezaznavne ravni, ko je dojen dojenček star 24 tednov. O varnosti abakavirja in lamivudina, uporabljenih pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni podatkov.

Priporočljivo je, da matere, ki so okužene z virusom HIV, v nobenem primeru ne dojijo dojenčkov in se tako izognejo možnosti za prenos virusa HIV.

Plodnost

V študijah na živalih niso ne za abakavir, niti za lamivudin ugotovili, da bi kakor koli vplivala na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Pri presojanju bolnikovih sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev je treba upoštevati tako klinično stanje bolnika kot možen profil neželenih učinkov abakavirja/lamivudina.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali za 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 povsem jasno, ali so povezani z zdravilno učinkovino, s katerim izmed številnih drugih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju okužbe z virusom HIV, ali so posledica samega osnovnega bolezenskega procesa.

Številni, v spodnji preglednici navedeni, neželeni učinki se pri bolnikih s preobčutljivostjo na abakavir pojavijo pogosto (navzea, bruhanje, diareja, zvišana 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, ko preobčutljivosti na abakavir ni bilo mogoče izključiti. V takih primerih je treba zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo abakavir, trajno ukiniti.

Seznam neželenih učinkov 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 (> 1/1.000 do < 1/100), redki (> 1/10.000 do < 1/1.000), 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 krvnih celic
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, insomnija <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 pa vzročna povezava z zdravljenjem z abakavirjem ni zanesljiva.	<i>Pogosti:</i> navzea, bruhanje, abdominalna bolečina ali krči, diareja <i>Redki:</i> zvišane ravni serumske amilaze. Poročali so o primerih pankreatitisa.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		<i>Občasni:</i> prehodno zvišanje ravni 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> eksantem, alopecija <i>Redki:</i> angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		<i>Pogosti:</i> artralgija, mišične motnje <i>Redki:</i> rabdomioliza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti:</i> zvišana telesna temperatura, letargija, utrujenost	<i>Pogosti:</i> utrujenost, splošen občutek slabosti, zvišana telesna temperatura

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost na abakavir

Znaki in simptomi povezani s preobčutljivostnimi reakcijami so navedeni spodaj. Odkriti so bili bodisi 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 zvišana telesna temperatura in/ali izpuščaj (običajno makulopapulozen ali urtikarijski), vendar pa so se preobčutljivostne reakcije pojavile tudi brez izpuščaja ali zvišane telesne temperature. Ostali ključni simptomi vključujejo prebavne, dihalne ali konstitucionalne simptome kot sta letargija in splošno slabo počutje.

<i>Koža</i>	izpuščaj (običajno 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, odpoved dihal
<i>Drugo</i>	zvišana telesna temperatura, letargija, splošno slabo počutje , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Živčevje/psihatrija</i>	glavobol , parestezija
<i>Hematologija</i>	limfopenija
<i>Jetra/pankreas</i>	zvišane vrednosti testov jetrne funkcije , hepatitis, odpoved jeter
<i>Mišično-skeletni sistem</i>	mialgija , redkeje mioliza, artralgija, zvišane ravni kreatinske fosfokinaze
<i>Sečila</i>	zvišane ravni kreatinina, odpoved ledvic

Simptomi, povezani s preobčutljivostnimi reakcijami, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in 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 takšni ponovitvi so bile preobčutljivostne reakcije običajno hujše kot pri prvem pojavu in so lahko vključevale 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 le 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 prenesejo abakavir).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša raven lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

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

Pediatrična populacija

Podatkovna baza o varnosti odmerjanja enkrat dnevno pri pediatričnih bolnikih temelji na preskušanju ARROW (COL105677), v katerem je 669 pediatričnih preiskovancev, okuženih s HIV-1, starih od 12 mesecev do vključno 17 let, prejemale 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, prejemale abakavir in lamivudin v obliki fiksne kombinacije enkrat dnevno. Pri pediatričnih preiskovancih, ki so prejemale zdravljenje bodisi enkrat ali dvakrat na dan, niso v primerjavi z odraslimi ugotovili nobenih dodatnih varnostnih težav.

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 se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

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.

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno pri bolniku redno preverjati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) ter po potrebi pričeti s standardnim podpornim zdravljenjem. Ker se lamivudin dializira, bi se za zdravljenje prevelikega odmerjanja lahko poslužili neprekinjene hemodialize, vendar pa to ni bilo proučeno. Ni znano, ali je abakavir možno odstraniti s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije; oznaka ATC: J05AR02.

Mehanizem delovanja: Abakavir in lamivudin sta nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze (NRTI) in sta močna selektivna zaviralca razmnoževanja virusa HIV-1 in HIV-2 (LAV2 in EHO). Oba, tako abakavir kot lamivudin, se dosledno presnavljata z znotrajceličnimi kinazami v ustrezen 5'-trifosfat (TP), ki je aktivna oblika. Lamivudin-TP in karbovir-TP (aktivna trifosfatna oblika abakavirja) sta substrata in hkrati kompetitivna zaviralca HIV reverzne transkriptaze (RT). Glavni način njegovega protivirusnega delovanja je 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.

Antagonističnih učinkov z lamivudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (preskušane učinkovine: didanozin, nevirapin in zidovudin) *in vitro* niso zaznali. Protivirusno delovanje abakavirja v celični kulturi ni bilo antagonizirano, kadar je bilo uporabljeno v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, stavudinom, tenofovirjem ali zidovudinom, nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ali zaviralcem proteaz (PI) amprenavirjem.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Abakavir in lamivudin dokazano zavirata razmnoževanje laboratorijskih sevov in kliničnih izolatov HIV v številnih vrstah celic, vključno s transformiranimi linijami celic T, iz monocitov/makrofagov nastalimi linijami ter v primarnih kulturah aktiviranimi limfociti iz periferne krvi in monociti/makrofagi. Koncentracija zdravila, potrebna za 50-odstotni učinek na razmnoževanje virusov (EC_{50}) ali za 50-odstotno zaviralno koncentracijo (IC_{50}), se je razlikovala glede na virus in tip gostiteljske celice.

Povprečna EC_{50} za abakavir proti laboratorijskim sevom HIV-1IIIIB in HIV-1HXB2 je znašala od 1,4 do 5,8 μM . Mediane ali povprečne vrednosti EC_{50} za lamivudin proti laboratorijskim sevom HIV-1 so znašale od 0,007 do 2,3 μM . Povprečne vrednosti EC_{50} proti laboratorijskim sevom HIV-2 (LAV2 in EHO) so segale 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 znašale 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 v mononuklearnih celicah periferne krvi vrednosti EC_{50} proti podtipom HIV-1 (A–G) segale 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 .

Izhodiščni vzorci HIV-1 še nezdravljenih oseb brez aminokislinskih zamenjav, povezanih z odpornostjo, so bili ocenjeni ali z multicikličnim preizkusom Virco Antivirogram™ (n = 92 iz COL40263) ali monocikličnim preizkusom Monogram Biosciences PhenoSense™ (n = 138 iz ESS30009). Za abakavir je prvi pokazal mediano vrednost 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 vrednost 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 so v treh študijah pokazale, da so bili vsi virusi popolnoma občutljivi za abakavir in za lamivudin. Prva študija je zajela 104 izolate, ki so vključevali podtype A in

A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) in cirkulirajoče rekombinantne oblike (CRF) AD (n = 9), CD (n = 1) in 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, testirani za aktivnost lamivudina, so bili zelo občutljivi.

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

In vitro so bili izolirani izolati virusa HIV-1 odporni na abakavir pri divjem tipu seva HIV-1 (HXB2). Povezani so bili s specifičnimi genotipskimi spremembami kodonskega področja (kodoni M184V, K65R, L74V in Y115) RT. Selekcija za mutacijo M184V se je pojavila prva in je povzročila 2-kratno zvišanje 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. Prehod s kliničnim izolatom RTMC, odpornim proti zidovudinu, je prav tako povzročil selekcijo za mutacijo 184V.

Odpornost virusa HIV-1 na lamivudin vključuje nastanek M184I ali pogosteje M184V aminokislinske spremembe blizu aktivnega mesta virusne RT. Prehod HIV-1 (HXB2) v prisotnosti naraščajočih koncentracij 3TC povzroči pojav virusov, ki so zelo (> 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 HXB2 z M184V pa > 100 do 500 µM.

Protivirusno zdravljenje glede na genotipsko/fenotipsko odpornost

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 izolatih večine bolnikov z virusnim neodzivom pri zdravljenju z režimom, ki je vseboval abakavir, bodisi niso odkrili z NRTI povezanih sprememb od izhodišča (45 %) ali pa so odkrili le selekcijo M184V ali M184I (45 %). Celotna pogostnost selekcije M184V ali M184I je bila visoka (54 %), redkejšje so bile selekcije L74V (5 %), K65R (1 %) in Y115F (1 %) (glejte spodnjo preglednico). Ugotovljeno je bilo, da vključitev zidovudina v režim zmanjša pogostnost selekcij L74V in K65R v prisotnosti abakavirja (z zidovudinom: 0/40, brez zidovudina: 15/192, 8 %).

Zdravljenje	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (ali PI/ritonavir)	Skupaj
Število oseb	282	1.094	909	2.285

Število virusnih neodzivov	43	90	158	306
Število genotipov med zdravljenjem	40 (100 %)	51 (100 %)²	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir je kombinacija lamivudina in zidovudina v fiksnem odmerku.
2. Vključuje tri nevirusne neuspehe in štiri nepotrjene virusne neodzive.
3. Število oseb z ≥ 1 mutacijo timidinskih analogov (TAMs – *Thymidine analogue mutations*).

Do selekcije mutacij timidinskih analogov lahko pride, če so timidinski analogi povezani 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 različici M184V ali M184I, ki sta povzročili visoko stopnjo odpornosti proti lamivudinu. *In vitro* pridobljeni podatki 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 ne omogočajo zanesljivih zaključkov na tem področju. V vsakem primeru ima uvedba zdravljenja z NRTI, proti katerim virus ni odporen, prednost pred nadaljnjo uporabo lamivudina. Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom kljub mutaciji M184V pride v poštev samo v primerih, ko drugih učinkovitih NRTI ni na voljo.

Pri kliničnih izolatih bolnikov z nenadzorovanim razmnoževanjem virusa, ki so bili predhodno zdravljeni z nukleozidnimi zaviralci in so odporni na druge nukleozidne zaviralce, 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. K65R ni bila prisotna, L74V in Y115F pa sta bili občasni (≤ 3 %). Model logistične regresije napovedne vrednosti za genotip (prilagojeno na izhodiščno plazemsko vrednost HIV-1 RNA [vRNA], število celic CD4+, število in trajanje predhodnih protiretrovirusnih zdravljenj) je pokazal, da je bila prisotnost 3 ali več mutacij, povezanih z odpornostjo proti NRTI, 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 običajno ugotovljena v kombinaciji z A62V, V75I, F77L in F116Y, povzročila visoko stopnjo odpornosti proti abakavirju.

Izhodišče Mutacija reverzne transkriptaze	4. teden (n = 166)		
	n	Mediana sprememba vRNA (log ₁₀ kopij/ml)	Odstotek z < 400 kopij/ml vRNA
Brez	15	-0,96	40 %
Samo M184V	75	-0,74	64 %
Katera koli ena 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 je v prisotnosti samo M184V ali samo M184I mutacije omejena. Zidovudin, didanozin, stavudin in tenofovir ohranijo protiretrovirusno delovanje proti takšnim različicam virusa HIV-1. Vendar prisotnost M184V s K65R povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, tenofovirjem, didanozinom in lamivudinom ter prisotnost M184V z L74V povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, didanozinom in lamivudinom. Prisotnost M184V z Y115F povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem in lamivudinom. Zlahka dostopni algoritmi tolmačenja genotipske odpornosti proti zdravilu in komercialno dostopni testi občutljivosti so opredelili 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 veljavni priporočeni algoritmi odpornosti.

Navzkrižna odpornost med abakavirjem ali lamivudinom in protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin, npr. zaviralci proteaz (PI) ali nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI), 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 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 abakavirja in lamivudina 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). Randomizirani so bili 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 po izhodiščnih kategorijah HIV-1 RNA in CD4 (ITT TLOVR, preiskovanci, še nezdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili).

	ABC 1-krat/dan + 3TC + EFV (n = 384)	ABC 2-krat na dan + 3TC + EFV (n = 386)
Populacija ITT	Delež s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	

Analiza časa do izgube virološkega odziva (TLOVR)		
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	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)
Vsi bolniki		

Pri obeh režimih zdravljenja je bil opažen podoben klinični uspeh (ocenjena razlika v razliki zdravljenja: -1,7; 95-odstotni interval zaupanja (IZ); -8,4; 4,9). Iz teh rezultatov lahko s 95-odstotno 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, da lahko postavimo končen zaključek, da sta si režima odmerjanja abakavirja enkrat ali dvakrat dnevno neinferiorna.

Pri obeh režimih zdravljenja je bil virusni neodziv (virusna obremenitev > 50 kopij/ml) nizek: 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 tendenca pojava mutacij, povezanih z NRTI večja pri režimu odmerjanja abakavirja enkrat dnevno kot pa pri režimu odmerjanja dvakrat dnevno. Zaradi skopih podatkov, ki izhajajo iz te študije, pa zanesljivih zaključkov ne moremo podati.

Nekatere primerjalne študije z abakavirjem/lamivudinom 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 uporabljeni enkrat na dan v kombinaciji z lopinavirjem/ritonavirjem (LPV/r, 800 mg/200 mg) pri bolnikih, okuženih s HIV, ki še niso prejeli zdravljenja. Primarna analiza učinkovitosti je bila opravljena po 48 tednih, študija pa se je nadaljevala do 96. tedna in je dokazala neinferiornost. Rezultati so povzeti spodaj:

**Virusni odziv glede na HIV-1 RNA v plazmi < 50 kopij/ml
ITT-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
Celotni 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 %)

Z obema režimoma so ugotovili podoben virusni odziv (točkovna ocena razlike med zdravljenjema 48. teden: 0,39 %; 95-odstotni 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 abakavirja/lamivudina povezana s statistično pomembno večjim tveganjem virusnega neodziva, v primerjavi s kombinacijo emtricitabina/tenofovirja (definirano kot virusna obremenitev > 1.000 kopij/ml 16. teden ali pozneje in pred 24. tednom, ali koncentracija HIV-RNA > 200 kopij/ml 24. teden ali pozneje) pri bolnikih, ki so imeli na presejanju virusno obremenitev ≥ 100.000 kopij/ml (ocenjeno razmerje ogroženosti: 2,33; 95-odstotni IZ: 1,46; 3,72, p = 0,0003). Zaradi opaženih razlik v učinkovitosti je Odbor za nadzor podatkov o varnosti priporočil, da je potrebno razmisliti o spremembi terapevtskega režima pri vseh bolnikih v skupini z visoko virusno obremenitvijo. Bolniki v skupini z nizko virusno obremenitvijo so ostali v študiji z nespremenjenim terapevtskim režimom.

Analiza podatkov bolnikov v skupini z visoko virusno obremenitvijo ni pokazala nobenih dokazljivih razlik med nukleozidnima osnovama, kar zadeva delež bolnikov brez virusnega neodziva 96. teden. Rezultati so prikazani spodaj:

- 88,3 % z ABC/3TC in 90,3 % z TDF/FTC med uporabo z atazanavirjem/ritonavirjem kot tretjim zdravilom, razlika med zdravljenjema -2,0 % (95-odstotni IZ: -7,5 %, 3,4 %),
- 87,4 % z ABC/3TC in 89,2 % z TDF/FTC med uporabo z efavirenzem kot tretjim zdravilom, razlika med zdravljenjema -1,8 % (95-odstotni 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), vsake od obeh shem uporabljene enkrat na dan z efavirenzem (EFV, 600 mg) pri HLA-B*5701 negativnih bolnikih okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja. Virološki rezultati so povzeti v spodnji preglednici:

Virusni odziv po 48 tednih ITT-izpostavljene populacije z < 50 kopij/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 manjši delež virološkega odziva kot s TDF/FTC (točkovna ocena razlike med zdravljenjema: 11,6 %, 95-odstotni IZ: 2,2, 21,1).

Predhodno že zdravljeni bolniki

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

182 bolnikov, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju prišlo do virusnega neodziva, je bilo v študiji CAL30001 randomiziranih tako, da so 48 tednov prejeli bodisi 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 ali NNRTI. 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 abakavir/lamivudin, neinferiorna skupini, ki je prejela abakavir in lamivudin dvakrat dnevno (AAUCMB; $-1,65 \log_{10}$ kopij/ml proti $-1,83 \log_{10}$ kopij/ml; 95-odstotni IZ; $-0,13; 0,38$). V obeh skupinah (ITT populacija) je bil po 48 tednih ugotovljen tudi podoben odstotek HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (50 % proti 47 %) in < 400 kopij/ml (54 % proti 57 %). Vendar pa, ker so bili v to študijo vključeni le zmerno zdravljeni bolniki in ker izhodiščna virusna obremenitev med skupinami ni bila enaka, je pri tolmačenju teh rezultatov potrebna previdnost.

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 ali NNRTI prišlo do virusne supresije, je bilo nato v študiji ESS30008 randomiziranih tako, da so 48 tednov bodisi nadaljevali z opisanim režimom zdravljenja bodisi jim je bilo za isto obdobje uvedeno zdravljenje z abakavirjem/lamivudinom in PI ali NNRTI. Rezultati po 48. tednih so pokazali, da je bil v skupini, ki je prejela abakavir/lamivudin 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 %; 95-odstotni IZ; $-2,7; 13,5$)).

Imetnik dovoljenja za promet za kombinacijo abakavirja/lamivudina 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. Ocenjen je bil tudi vpliv po opredelitvi IAS-USA pomembnih mutacij za abakavir ali lamivudin ter z odpornostjo proti več NRTI povezane mutacije, za število izhodiščnih mutacij na odziv. GSS so bile dobljene iz poročil Monogram; občutljivim virusom so bile dodeljene vrednosti "1–4", odvisno od števila zdravih v shemi, virusom z zmanjšano občutljivostjo pa je bila pripisana vrednost "0". Ocene genotipske občutljivosti izhodiščno niso bile ugotovljene za vse bolnike. Oceno genotipske občutljivosti (GSS) < 2 ali ≥ 2 in uspešno supresijo na < 50 kopij/ml do 48. tedna je imel podoben delež bolnikov v skupini CAL30001 z abakavirjem enkrat na dan in dvakrat na dan.

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 kombinacija v fiksnem odmerku 1-krat/dan (n = 94)				ABC 2-krat/dan + 3TC 1-krat/dan (n = 88)
	Število izhodiščnih mutacij ¹				
Ocena genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju	Vseh	0–1	2–5	6+	Vseh
≤ 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 %)
------------	--------------	--------------	--------------	---	--------------

¹Po opredelitvi IAS-USA pomembne mutacije za abakavir ali lamivudin in z odpornostjo proti več NRTI povezane mutacije

V študijah CNA109586 (ASSERT) in CNA30021 pri še nezdravljenih bolnikih so genotipske podatke pridobili samo za podskupino bolnikov ob presejanju ali izhodiščno ter za bolnike, ki so izpolnjevali merila virološkega neuspeha. 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 zdravlilo so bile določene za vsak bolnikov virusni genotip z uporabo algoritma ANRS 2009 genotipske odpornosti HIV-1 proti zdravlilu. Vsako zdravlilo z občutljivostjo v shemi je dobilo oceno 1, zdravlilom, pri katerih algoritem ANRS napoveduje odpornost, pa je bila dodeljena vrednost "0".

Delež bolnikov v CNA30021 z < 50 kopij/ml 48. teden po oceni genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju in po številu izhodiščnih mutacij¹

Ocena genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju	ABC 1-krat/dan + 3TC 1-krat/dan + EFV 1-krat/dan (n = 384) Število izhodiščnih mutacij ¹				ABC 2-krat/dan + 3TC 1-krat/dan + EFV 1-krat/dan (n = 386)
	Vseh	0–1	2–5	6+	Vseh
≤ 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 %)

¹Po opredelitvi IAS-USA (Dec 2009) pomembne mutacije za abakavir ali lamivudin

Pediatrična populacija

V okviru randomizirane, multicentrične, nadzorovane študije z virusom HIV okuženih pediatričnih bolnikov, so primerjali režima odmerjanja abakavirja in lamivudina enkrat na dan v primerjavi z dvakrat na dan. 1.206 pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677) in so prejeli odmerke v skladu s priporočili za odmerjanje glede na telesno maso 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 na dan, so 669 primernih preiskovancev randomizirali bodisi na nadaljevanje uporabe dvakrat na dan bodisi na prehod na uporabo abakavirja in lamivudina enkrat na dan za vsaj dodatnih 96 tednov. Znotraj te populacije so 104 bolniki, ki tehtajo vsaj 25 kg, prejeli 600 mg abakavirja in 300 mg lamivudina v obliki fiksne kombinacije enkrat na dan 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 na dan neinferiorna skupini z odmerjanjem dvakrat na dan glede na vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti -12 %, kar zadeva primarni opazovani dogodek < 80 kopij/ml v 48. tednu kot tudi v 96. tednu (sekundarni opazovani dogodek) ter vse druge testirane prage (< 200 kopij/ml, < 400 kopij/ml, < 1.000 kopij/ml), ki so bili vsi znotraj omenjene meje neinferiornosti. Analize podskupin za testiranje heterogenosti med enkrat in dvakrat na dan niso pokazale značilnih vplivov spola, starosti ali virusne obremenitve ob randomizaciji. Sklepi so potrjevali neinferiornost ne glede na metodo analize.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dokazano je bilo, da je tableta s kombinacijo abakavirja/lamivudina v fiksnem odmerku bioekvivalentna ločenemu dajanju lamivudina in abakavirja. To je bilo dokazano z enkratnim odmerkom pri zdravih prostovoljcih ($n = 30$) s trismerno navzkrižno bioekvivalenčno študijo: kombinacija abakavirja/lamivudina v fiksnem odmerku proti 2 x tableta po 300 mg abakavirja in 2 x tableta po 150 mg lamivudina (na tešče) proti kombinaciji abakavirja/lamivudina v fiksnem odmerku dani sočasno z obrokom z visoko vsebnostjo maščob. Na osnovi površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) in najvišje koncentracije (C_{max}) je bilo ugotovljeno, da na tešče ni pomembne razlike v obsegu absorpcije vsake izmed učinkovin. Pri dajanju kombinacije abakavirja/lamivudina v fiksnem odmerku na tešče ali po hranjenju je bilo ravno tako ugotovljeno, da hrana nima klinično pomembnega vpliva. Rezultati torej kažejo, da se kombinacijo abakavirja/lamivudina v fiksnem odmerku lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. V nadaljevanju so navedene farmakokinetične lastnosti lamivudina in abakavirja.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se abakavir in lamivudin iz prebavil hitro in dobro absorbirata. Pri odraslih znaša absolutna biološka uporabnost peroralno danega abakavirja približno 83 %, peroralno danega lamivudina pa približno 80–85 %. Povprečen čas za doseg najvišje serumske koncentracije (t_{max}) je pri abakavirju približno 1,5 ure in pri lamivudinu 1,0 uro. Po vnosu abakavirja v enkratnem odmerku 600 mg znaša srednja (CV) C_{max} 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %), srednja (CV) AUC_{∞} pa 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %). Po peroralnem sedemdnevem dajanju lamivudina v odmerku 300 mg enkrat dnevno znaša srednja C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), srednja (CV) AUC_{24} pa 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Porazdelitev

Študije z intravensko danim abakavirjem in lamivudinom so pokazale, da znaša srednji navidezni volumen porazdelitve 0,8 l/kg za abakavir in 1,3 l/kg za lamivudin. Študije vezave na plazemske proteine *in vitro* kažejo, da se abakavir pri terapevtskih koncentracijah le slabo do zmerno (~ 49 %) veže na humane plazemske proteine. Lamivudin izkazuje linearno farmakokinetiko v območju terapevtskih odmerkov in omejeno vezavo na plazemske proteine *in vitro* (< 36 %). To kaže na majhno verjetnost interakcij z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja vezave na plazemskih proteinih.

Podatki kažejo, da abakavir in lamivudin prehajata v osrednje živčevje (OŽ) in dosežeta cerebrospinalno tekočino (CST). Študije z abakavirjem kažejo, da je razmerje med CST in plazemsko AUC med 30 do 44 %. Če se abakavir daje v odmerku 600 mg dvakrat dnevno, so opazovane vrednosti najvišjih koncentracij 9-krat višje od IC_{50} abakavirja (0,08 $\mu\text{g/ml}$ ali 0,26 μM). Od 2 do 4 ure po peroralnem dajanju je bilo srednje razmerje koncentracij lamivudina CST/serum približno 12 %. Dejanski obseg prehajanja lamivudina v OŽ in povezava s klinično učinkovitostjo nista znana.

Biotransformacija

Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih, približno 2 % prejetega odmerka pa se v nespremenjeni obliki izloči preko ledvic. Pri človeku se abakavir v glavnem presnavlja z alkoholno dehidrogenazo in glukuronidacijo, pri čemer nastane 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 preko ledvic 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 znaša približno 1,5 ure. Po večkratnem peroralnem dajanju abakavirja v odmerku 300 mg dvakrat na dan ne prihaja do pomembnega kopičenja abakavirja. Izločanje abakavirja poteka preko presnove v jetrih, presnovki pa se nato pretežno izločijo z urinom. Približno 83 % prejetega odmerka abakavirja se izloči v obliki presnovkov ali v nespremenjeni obliki z urinom, ostanek se izloči z blatom.

Opazovan razpolovni čas izločanja lamivudina znaša od 5 do 7 ur. Srednja vrednost sistemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70 %), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema. Študije pri bolnikih z ledvično okvaro so pokazale, da motnja delovanja ledvic vpliva na izločanje lamivudina. Zdravila Abakavir/lamivudin STADA ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min, saj obvezno prilagajanje odmerka ni možno (glejte poglavje 4.2).

Znotrajcelična farmakokinetika

V študiji, kjer je 20 z virusom HIV okuženih bolnikov prejelo abakavir v odmerku 300 mg dvakrat dnevno, pri čemer je bil pred obdobjem 24-urnega jemanja vzorcev dan le en 300-miligramski odmerek, je bil geometrični srednji končni znotrajcelični razpolovni čas karbovir-TP v stanju dinamičnega ravnovesja 20,6 ur. Za primerjavo: v isti študiji je bil geometrični srednji razpolovni čas abakavirja v plazmi 2,6 ure. V navzkrižni študiji pri 27 bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bila znotrajcelična izpostavljenost karbovir-TP-ju večja pri režimu odmerjanja abakavirja 600 mg enkrat na dan (AUC_{24,ss} + 32 %, C_{max24,ss} + 99 % in C_{trough} + 18 %) kot pri režimu odmerjanja 300 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki so prejeli lamivudin v odmerku 300 mg enkrat dnevno, je bil končni znotrajcelični 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 znotrajcelični farmakokinetični parametri lamivudin-TP-ja pri režimu odmerjanja lamivudina 300 mg enkrat na dan podobni (AUC_{24,ss} in C_{max24,ss}) ali manjši (C_{trough} – 24%) kot pri režimu odmerjanja lamivudina 150 mg dvakrat na dan. 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. Še več, učinkovitost in varnost take kombinacije, dane enkrat dnevno, je bila dokazana s ključno klinično študijo (CNA30021 – glejte *Klinične izkušnje*).

Posebne skupine bolnikov

Jetrna okvara

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za abakavir in lamivudin posamezno.

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Farmakokinetiko abakavirja so proučevali pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5–6), ki so prejeli abakavir v enkratnem 600-miligramskem odmerku. V območju od 10,4 do 54,8 µg.h/ml je bila srednja vrednost AUC 24,1 µg.h/ml. Rezultati so pokazali, da je bila AUC abakavirja povečana v povprečju za 1,89-krat [1,32; 2,70], razpolovni čas izločanja pa v povprečju za 1,58-krat [1,22; 2,04]; 90-odstotni interval zaupanja. Ker je pri bolnikih z blago jetrno okvaro izpostavljenost abakavirju precej spremenljiva, pri tej populaciji bolnikov ne moremo podati dokončnih priporočil glede zmanjšanja odmerka.

Podatki, pridobljeni pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro kažejo, da motnja delovanja jeter na farmakokinetiko lamivudina znatneje ne vpliva.

Na podlagi podatkov pridobljenih za abakavir, se abakavir/lamivudin ne priporoča pri bolnikih, ki imajo zmerno ali hudo jetrno okvaro.

Ledvična okvara

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za abakavir in lamivudin posamezno. Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih, pri čemer se ga 2 % izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Pri bolnikih z zadnjim stadijem ledvične bolezni je farmakokinetika abakavirja podobna kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Študije z lamivudinom kažejo, da so pri bolnikih z motnjo delovanja ledvic plazemske koncentracije (AUC) zaradi manjšega očistka zvišane. Zdravila Abakavir/lamivudin STADA ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min, saj obvezno prilagajanje odmerka ni možno.

Starostniki

Farmakokinetičnih podatkov za bolnike, starejše od 65 let, ni na voljo.

Otroci

Pri otrocih se abakavir hitro in dobro absorbira iz peroralnih farmacevtskih oblik. Pediatrične farmakokinetične študije so pokazale, da odmerjanje enkrat na dan zagotavlja enakovredno AUC₂₄ kot odmerjanje enakega celotnega dnevnega odmerka dvakrat na dan tako za peroralno raztopino kot tablete.

Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, je bila absolutna biološka uporabnost lamivudina (približno 58–66 %) nižja in bolj spremenljiva. Pediatrične farmakokinetične študije s tabletami so pokazale, da odmerjanje enkrat na dan zagotavlja enakovredno AUC₂₄ kot odmerjanje enakega celotnega dnevnega odmerka dvakrat na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z izjemo negativnega mikronukleusnega testa, izvedenega *in vivo* na podganah, drugi podatki o učinkih kombinacije abakavirja in lamivudina 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 podvojevanje celične DNA v *in vitro* testih na sesalskih celicah, 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 višje plazemske koncentracije od kliničnih, lamivudin *in vivo* ni pokazal nobenega genotoksičnega delovanja. Abakavir ima šibek potencial, da pri visokih testnih koncentracijah tako *in vitro* kot *in vivo* povzroča poškodbo kromosomov.

Karcinogeni potencial kombinacije abakavirja in lamivudina ni bil raziskovan. V študijah karcinogenosti pri dolgotrajni peroralni uporabi na podganah in miših lamivudin ni pokazal karcinogenega potenciala. Študije karcinogenosti peroralno danega abakavirja pri miših in podganah so pokazale večjo pojavnost malignih in nemalignih tumorjev. Maligni tumorji so se pri samcih obeh vrst pojavljali na prepucialnih žlezah, pri samicah obeh vrst pa na žlezah klitorisa. Pri podganah so se pri samcih pojavljali na ščitnici, pri samicah pa na jetrih, sečnem mehurju, bezgavkah in v podkožju.

Do večine omenjenih tumorjev je prišlo pri dajanju največjih odmerkov abakavirja, to je 330 mg/kg/dan pri miših in 600 mg/kg/dan pri podganah. Izjema je bil tumor na prepucialnih žlezah, 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 enakovredna 3-kratni oziroma 7-kratni sistemski izpostavljenosti med zdravljenjem človeka. 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. Klinični pomen tega podatka ni znan. V kliničnih študijah ni dokazov, da bi bil abakavir hepatotoksičen. Prav tako pri človeku niso opazili avtoindukcije presnove abakavirja ali indukcije presnove drugih zdravil, ki se presnavljajo v jetrih.

Pri miših in podganah so po dvehletnem dajanju abakavirja opazili blago degeneracijo srčne mišice. 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 na živalih je bilo dokazano, da tako lamivudin kot abakavir prehajata skozi placento.

V študijah na živalih lamivudin ni pokazal teratogenih učinkov, obstajajo pa indikacije za povečano embrionalno smrtnost kuncev, in to že pri relativno nizkih sistemskih izpostavljenostih, ki so primerljive s tistimi doseženimi pri ljudeh. Pri podganah podobnega učinka niso opazili, tudi pri zelo visoki sistemski izpostavljenosti ne.

Abakavir je pokazal 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 se zaključki o teratogenem potencialu abakavirja ne morejo podati.

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

mikrokristalna celuloza PH 102 (E460)
mikrokristalna celuloza PH 200 (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon K 90 (E1201)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete

hipromeloza 5 (E464)
makrogol 400 (E1521)
titanov dioksid (E171)
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Za plastenke:

Po odprtju plastenke:

Kemijska, fizikalna in mikrobiološka stabilnost je bila dokazana za obdobje 30 dni pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za plastenke:

Za pogoje shranjevanja po odprtju plastenke zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Motno beli pretisni omoti iz aluminija-PVC/PE/PVDC, ki vsebujejo 30 tablet.

Bele HDPE plastenke z belo, plastično (PP) zaporko, ki vsebujejo 30 tablet.

Skupna pakiranja po več enot z 90 (3 pakiranja po 30) tabletami v motno belih pretisnih omotih iz aluminija-PVC/PE/PVDC.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemčija

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

H/16/02259/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.11.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 7. 2017