

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Oranžne, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 600 na eni strani tablete in 300 na drugi strani tablete ter dimenzijami približno 20,5 mm x 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Abakavir/lamivudin Teva je indicirano pri kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju z virusom humane imunskve 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, 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 abakavir 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 Teva je ena tableta enkrat na dan.

Otroci lažji od 25 kg:

Zdravilo Abakavir/lamivudin Teva 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 Teva je v obliki tablet s fiksnim odmerkom in se ga ne sme predpisovati bolnikom, pri katerih je potrebno prilagajanje odmerka. V primeru indikacije za ukinitve ali

prilagoditev ene izmed učinkovin so na voljo zdravila s posamezno učinkovino abakavirja ali lamivudina. V takšnih primerih mora zdravnik upoštevati informacije o vsakem posameznem zdravilu.

Posebne populacije

Starejše osebe:

Podatki o farmakokinetičnih lastnostih pri bolnikih, starejših od 65 let, trenutno niso 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 Teva 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 Teva pri teh bolnikih ni priporočljiva, razen če je nujno potrebna. 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 zdravila Abakavir/lamivudin Teva pri otrocih, ki tehtajo manj kot 25 kg, še nista bili dokazani.

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

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Abakavir/lamivudin Teva 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 kombinacijo abakavirja in lamivudina, 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.

Preobčutljivostne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8)

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

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

Zato je treba upoštevati naslednje:

- HLA-B*5701 status je vedno treba dokumentirati pred začetkom zdravljenja.
- Kombinacija abakavirja in lamivudina 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, pri katerih se je ob predhodnem zdravljenju z zdravilom, ki je vsebovalo abakavir, pojavil sum na preobčutljivostno reakcijo na abakavir.
- Zdravljenje s kombinacijo abakavirja in lamivudina je **potrebno takoj prekiniti** v primeru suma na HSR, tudi ob odsotnosti alela HLA-B*5701. Odlašanje s prenehanjem zdravljenja s kombinacijo abakavirja in lamivudina, ko se pojavi preobčutljivost, lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.
- Po ukinitvi zdravljenja s kombinacijo abakavirja in lamivudina zaradi suma na HSR, se zdravljenje s kombinacijo abakavirja in lamivudina **ali katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje abakavir nikoli ne sme ponovno uvesti**.
- Ponovna uvedba zdravil z abakavirjem po sumu na HSR na abakavir lahko že v nekaj urah povzroči hitro ponovitev simptomov. Takšna ponovitev je običajno 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 HSR, naročiti, naj preostale tablete s kombinacijo abakavirja in lamivudina zavržejo.

Klinični opis HSR na abakavir

HSR na abakavir so dobro opredelili v kliničnih študijah in med spremljanjem v obdobju trženja zdravila. 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 HSR na abakavir vključujejo povišano telesno temperaturo in/ali izpuščaji. 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 takšni simptomi **povzročijo, da se HSR lahko zamenja za bolezen dihal (pljučnica, bronhitis, faringitis) ali kot gastroenteritis.**

Simptomi, ki so povezani s HSR, 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 in ne zaradi simptomov HSR, pojavile življenjsko nevarne reakcije že v nekaj urah po ponovni uvedbi zdravljenja z abakavirjem (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Ponovno uvedbo abakavirja je treba pri takšnih 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 virusno neodzivnost

- Zdravljenje s kombinacijo treh nukleozidov: Če so bolniki enkrat na dan prejeli abakavir in lamivudin v kombinaciji z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom, so poročali o visokem odstotku virusne neodzivnosti in o pojavu odpornosti v zgodnji fazi zdravljenja.
- Tveganje za virusno neodzivnost bi lahko bilo pri kombinaciji abakavirja in lamivudina večje kot pri drugih terapevtskih možnostih (glejte poglavje 5.1).

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost uporabe kombinacije abakavirja in lamivudina pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi motnjami v delovanju jeter nista dokazani. Kombinacija abakavirja in lamivudina ni priporočljiva pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 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 potrebno take bolnike nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če se pri teh bolnikih opazi poslabšanje bolezni jeter, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Bolniki sočasno okuženi s kroničnim 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. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne podatke o teh zdravilih.

V primeru sočasnega zdravljenja okužbe z virusom HIV in virusa hepatitisa B (HBV – *hepatitis B virus*) 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 zdravilih, ki vsebujejo lamivudin in so indicirana za zdravljenje HBV.

Če se pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HBV, kombinacija abakavirja in lamivudina ukine, je potrebno periodično spremljati tako teste jetrne funkcije kot označevalce replikacije HBV, saj lahko ukinitve lamivudina vodi v akutno poslabšanje hepatitisa (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila pri zdravilih, 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 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 neželeni učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno vedenje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleotidom 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 z virusom 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. Pomembni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli 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, ki jo povzroča virus HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. 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 potrebno pojasniti, da kombinacija abakavirja in lamivudina ali katero koli drugo protiretrovirusno zdravljenje okužbe z virusom HIV ne ozdravi in da se še vedno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi zapleti, povezani z 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 infarktom in jemanjem abakavirja. Bolniki, ki so bili vključeni v raziskavo, so večinoma že imeli izkušnje z protiretrovirusnimi zdravili. Podatki iz kliničnih študij so pokazali omejeno število miokardnih infarktov, kar ne more izključiti majhnega povečanja tveganja. V celoti dostopni podatki iz opazovalnih skupin in randomiziranih študij kažejo nekaj neskladnosti in ne morejo niti potrditi niti ovreči vzročne povezave med zdravljenjem z abakavirjem in tveganjem za miokardni infarkt. Ko predpisujete kombinacijo

abakavirja in lamivudina, poizkusite zmanjšati vse prilagodljive dejavnike tveganja (npr. kajenje, hipertenzijo in hiperlipidemijo).

Interakcije z drugimi zdravili

Kombinacija abakavirja in lamivudina se ne sme jemati skupaj s katerikoli zdravilom, ki vsebuje lamivudin ali z zdravilom, ki vsebuje emtricitabin.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

To zdravilo vsebuje abakavir in lamivudin, zato je katera koli interakcija, povezana s posamezno učinkovino, relevantna tudi za to zdravilo. 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 snovi, ki za izločanje uporabljajo alkoholno dehidrogenazo, lahko spremeni izpostavljenost abakavirju. Lamivudin se odstrani skozi ledvice. Aktivno izločanje lamivudina skozi ledvice v urin posredujejo organski kationski prenašalci; sočasna uporaba lamivudina z zaviralci teh prenašalcev lahko poveča izpostavljenost lamivudinu.

Abakavir in lamivudin se ne presnavljata znatno s pomočjo encimov iz skupine citokrom P450 (npr. CYP 3A4, CYP 2C9 ali CYP 2D6), 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.

Kombinacija abakavirja in lamivudina se ne sme jemati z nobenim drugim zdravilom, ki vsebuje lamivudin (glejte poglavje 4.4).

V nadaljevanju navedene interakcije niso izčrpne, 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	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna
didanozin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
zidovudin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
zidovudin/lamivudin zidovudin 300 mg enkratni odmerek lamivudin 150 mg enkratni	lamivudin: AUC ↔ zidovudin: AUC ↔	

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
odmerek		
emtricitabin/lamivudin		Zaradi podobnosti se kombinacije abakavirja in lamivudina ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, npr. emtricitabinom.
PROTIMIKROBNA ZDRAVILA		
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerjanja kombinacije abakavirja in lamivudina ni potrebna.
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg enkrat na dan 5 dni/300 mg enkratni odmerek)	lamivudin: AUC ↑40 % trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (zavrtje organskega kationskega prenašalca)	Če je potrebna sočasna uporaba kotrimoksazola, je treba bolnike klinično kontrolirati. Veliki odmerki trimetoprima/sulfametoksazola za zdravljenje pljučnice zaradi bakterije <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) in toksoplazmoze niso raziskani in se jim je treba izogibati.
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBAKTERIJAMI		
rifampicin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
rifampicin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
ANTIPILEPTIKI		
fenobarbital/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
fenobarbital/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
fenitoin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
	Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Kontrolirajte koncentracijo fenitoina.
fenitoin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
ANTIISTAMINIKI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H2)		
ranitidin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ranitidin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Ranitidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	
cimetidin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
cimetidin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Cimetidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	
CITOTOKSIČNA ZDRAVILA		
kladribin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. <i>In vitro</i> lamivudin zavira znotrajcelično 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	Zato sočasna uporaba lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
	lamivudinom in kladribinom.	
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 odmerka kombinacije abakavirja in lamivudina ni potrebna. Pri večini bolnikov je prilagoditev odmerka metadona malo verjetna; občasno se lahko zahteva retitracija metadona.
metadon/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
RETINOIDI		
retinoidne sestavine (npr. izotretinoin)/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Možna interakcija preko skupne poti izločanja preko alkoholne dehidrogenaze.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerka ni dovolj podatkov.
retinoidne sestavine (npr. izotretinoin)/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
RAZNO		
etanol/abakavir (0,7 g/kg enkratni odmerek/600 mg enkratni odmerek)	abakavir: AUC ↑41% etanol: AUC ↔ (zavrtje alkoholne dehidrogenaze)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
etanol/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	

Okrajšave: ↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = ni pomembne spremembe, AUC = površina pod krivuljo koncentracije po času, C_{max} = največja izmerjena 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). Kombinacija učinkovin abakavirja in lamivudina lahko inhibira replikacijo celične DNK. 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 1000 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 1000 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in več kot 1000 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 je malo verjetno, da bi bila kombinacija abakavirja in lamivudina pri človeku povezana s tveganjem za malformacije, kljub temu, da ni podatkov o uporabi kombinacije abakavirja in lamivudina med nosečnostjo.

Pri bolnicah, ki so hkrati okužene s hepatitisom in prejemajo zdravilo, ki vsebuje lamivudin, npr. kombinacija abakavirja in lamivudina, 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 motenega 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 podgan v laktaciji. Abakavir se izloča v materino mleko tudi pri človeku.

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

Zato je priporočljivo, 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 ugotovili, da bi abakavir in lamivudin kakorkoli vplivala 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 potrebno upoštevati tako klinično stanje bolnika kot možne neželene reakcije kombinacije abakavirja in lamivudina.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali za kombinacijo abakavirja in lamivudina, se skladajo z znanim varnostnim profilom abakavirja in lamivudina, če se ju daje v obliki samostojnih zdravil. Za mnoge od teh neželenih učinkov ni povsem jasno, če so povezani z 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 tabeli navedeni neželeni učinki se pri bolnikih, ki so preobčutljivi na abakavir, pojavijo pogosto (navzea, bruhanje, diareja, povišana telesna temperatura, letargija, izpuščaji). Zato je potrebno 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 takšnih primerih je potrebno zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo abakavir, trajno opustiti.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

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) in 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, 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, bolečina ali krči v trebuhu, 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> izpuščaj (brez sistemskih simptomov) <i>Zelo redki:</i> multififormni 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, splošen občutek slabosti, povišana telesna temperatura

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost na abakavir

Znaki in simptomi povezani s HSR 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 povišana telesna temperatura in/ali izpuščaj (običajno makulopapulozen ali urtikarijski), vendar pa so se preobčutljivostne reakcije pojavile tudi brez izpuščaja ali povišane 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, bolečine v trebuhu , razjede v ustih
<i>Dihala</i>	dispneja, kašelj , vnetje žrela, respiratorni distresni sindrom pri odraslih, dihalna odpoved
<i>Drugo</i>	povišana 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, jetrna odpoved
<i>Mišično-skeletni sistem</i>	mialgija , redkeje mioliza, artralgijska, zvišane vrednosti kreatinfosfokinaze
<i>Sečila</i>	zvišane vrednosti kreatinina, odpoved ledvic

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

Ponovna uporaba abakavirja po pojavu HSR na abakavir privede do hitre povrnitve simptomov že v nekaj urah. Pri takšni ponovitvi je bila HSR običajno hujša kot pri prvem pojavu in je lahko vključevala 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 HSR (tj. pri bolnikih, za katere je pred tem veljalo, da prenesejo abakavir).

Presnovni parametri

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

Sindrom imunske reaktivacije

Pri z virusom 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 začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovano boleznijo, ki jo povzroča virus HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Podatkovna baza o varnosti odmerjanja enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih temelji na preskušanju ARROW (COL105677), v katerem je 669 pediatričnih preiskovancev, okuženih z virusom HIV-1, starih od 12 mesecev do vključno 17 let, prejelo abakavir in lamivudin bodisi enkrat ali dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1). Znotraj te populacije so 104 z virusom HIV-1 okuženi pediatrični preiskovanci, ki so tehtali vsaj 25 kg, prejeli abakavir in lamivudin v obliki kombinacije abakavirja in lamivudina s fiksnim odmerkom enkrat na dan. Pri pediatričnih preiskovancih, ki so prejeli 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:

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 zaužitju prevelikega odmerka abakavirja ali lamivudina niso poročali o posebnih simptomih ali znakih, razen tistih, ki so navedeni kot neželeni učinki.

V primeru zaužitja prevelikega odmerka 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 odpravljanje posledic zaužitja prevelikega odmerka lahko poslužili kontinuirane hemodialize, vendar pa to ni bilo raziskano. Ni znano, če 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 in nukleotidna zaviralca reverzne transkriptaze (NRTI – *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) in sta močna selektivna zaviralca replikacije 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 za reverzno transkriptazo (RT) virusa HIV in tudi njena kompetitivna inhibitorja. Glavni način njunega protivirusnega delovanja je vključitev monofosfatne oblike v verigo virusne DNK, kar ima za posledico prekinitev verige. Abakavir in lamivudin trifosfat imata občutno manjšo afiniteto do DNK polimeraz gostiteljske celice.

Antagonističnih učinkov z lamivudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (prekušane učinkovine: didanozin, nevirapin in zidovudin) niso zaznali *in vitro*. Protivirusno delovanje abakavirja v celični kulturi ni bilo antagonistično 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 oba dokazano zavirata replikacijo laboratorijskih sevov in kliničnih izolatov virusa 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 % učinek na replikacijo virusov (EC_{50} – *half maximal effective concentration*) ali za 50 % inhibicijsko koncentracijo (IC_{50} – *half maximal inhibitory concentration*), se je razlikovala glede na virus in tip gostiteljske celice.

Povprečna EC_{50} za abakavir proti laboratorijskim sevom HIV-1IIIIB in HIV-1HXB2 je segala od 1,4 do 5,8 μM . Mediane ali povprečne vrednosti EC_{50} za lamivudin proti laboratorijskim sevom HIV-1 so segale od 0,007 to 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 EC₅₀ za abakavir proti podtipom HIV-1 skupine M (A-G) so segale 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 EC₅₀ 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 virusa HIV-1 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ 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 vse pokazale, da so bili vsi virusi popolnoma občutljivi za abakavir in za lamivudin. Prva 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) 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 Abidžana (Slonokoščena obala).

Izolati virusa 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 virusa HIV-2 z enakovredno protivirusno aktivnostjo kot pri izolatih podtipa B.

Odpornost

Odpornost in vivo

Pri divjem tipu seva HIV-1 (HXB2) so bili *in vitro* izolirani izolati virusa HIV-1 odporni na abakavir. Povezani so bili s specifičnimi genotipskimi spremembami kodonskega področja 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 3-eh mutacij. Prehod s kliničnim izolatom RTMC, odpornim proti zidovudinu, je tudi 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 HBX2 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 varianti M184V ali M184I.

V ključnih kliničnih preskušanjih pri izolatih večine bolnikov z virusno neodzivnostjo 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 %), redkeje so bile selekcije L74V (5 %), K65R (1 %) in Y115F (1 %) (glejte spodnjo tabelo). 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 + lamivudin + zidovudin ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (ali PI/ritonavir)	Skupaj
Število oseb	282	1094	909	2285
Število virusnih neodzivnosti	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. Kombinacija lamivudina in zidovudina v fiksnem odmerku.
2. Vključuje tri nevirusne neodzivnosti in štiri nepotrjene virusne neodzivnosti.
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 varianti 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 nenadzorovano replikacijo 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 prediktivne vrednosti za genotip (prilagojeno na izhodiščno plazemsko vrednost HIV-1 RNA [vRNA], število CD4+ celic, 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 mutacije 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 %
Katerakoli ena mutacija NRTI	82	-0,72	65 %
Katerikoli dve mutaciji, povezani z NRTI	22	-0,82	32 %
Katerekoli 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 variantam 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 interpretacije 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 virusa HIV-1 iz genotipa virusa. Vodilo za uporabo abakavirja in lamivudina so lahko trenutno veljavni algoritmi odpornosti.

Navzkrižna odpornost med abakavirjem ali lamivudinom in protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin, npr. zaviralci proteaz (PI – *protease inhibitor*) ali nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI – *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), 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 na dan 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 na dan bodisi v odmerku 300 mg dvakrat na dan, lamivudina v odmerku 300 mg enkrat na dan in efavirensa v odmerku 600 mg enkrat na dan. Rezultati so povzeti po podskupinah v spodnji preglednici:

Izid učinkovitosti 48. teden v CNA30021 po izhodiščnih kategorijah HIV-1 RNA in CD4 (ZNZ-I TLOVR, preiskovanci, še nezdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili).

	ABC 1-krat/dan + 3TC + EFV (n = 384)	ABC 2-krat/ + 3TC + EFV (n = 386)
Populacija ZNZ-I Analiza časa do izgube virusnega 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 (enakovreden) klinični uspeh (ocenjena razlika v razliki 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 na dan 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 na dan enakovredna.

Pri obeh režimih zdravljenja je bila virusna neodzivnost (obremenitev z virusom > 50 kopij/ml) nizka: v skupini z režimom odmerjanja enkrat na dan 10 % in v skupini z režimom odmerjanja dvakrat na dan 8 %. Pri genotipski analizi je bilo na majhnem vzorcu ugotovljeno, da je tendenca pojava mutacij, povezanih z NRTI večja pri režimu odmerjanju abakavirja enkrat na dan kot pa pri režimu odmerjanja dvakrat na dan. Zaradi pomanjkljivih podatkov, ki izhajajo iz te študije, pa zanesljivih zaključkov ne moremo podati.

Nekatere primerjalne študije kombinacije abakavirja in lamivudina 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 in lamivudinom (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ter tenofovirjem in emtricitabinom (TDF/FTC, 300 mg/200 mg). Obe shemi sta bili uporabljeni enkrat na dan v kombinaciji z lopinavirjem in 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 % IZ: -6,63; 7,40).

Študija ACTG 5202 je bila multicentrična, primerjalna, randomizirana študija z dvojno slepo uporabo abakavirja in lamivudina ali emtricitabina in tenofovirja v kombinaciji odprte uporabe efavirenza ali atazanavirja in ritonavirja pri bolnikih, okuženih s HIV-1, ki še niso bili zdravljeni. Bolniki so bili na presejanju razdeljeni 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 in lamivudina povezana s statistično signifikantno večjim tveganjem virusne neodzivnosti, v primerjavi s kombinacijo emtricitabina in tenofovirja (definirano kot virusno breme > 1000 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 breme ≥ 100.000 kopij/ml (ocenjeno razmerje ogroženosti: 2,33; 95% 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 z velikim virusnim bremenom. Bolniki z majhnim virusnim bremenom so ostali v študiji kot slepa kontrola.

Analiza podatkov bolnikov v skupiniz 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 % z TDF/FTC med uporabo z atazanavirjem in ritonavirjem kot tretjim zdravilom, razlika med zdravljenjema $-2,0$ % (95 % 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 % IZ: $-7,5$ %, $3,9$ %).

Študija CNA109586 (študija ASSERT), je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija abakavirja in lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) in tenofovirja in 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 (ART). Virusne rezultate povzema spodnja tabela:

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 virusnega odziva kot s TDF/FTC (točkovna ocena razlike med zdravljenjema: 11,6 %, 95 % IZ: 2,2, 21,1).

Predhodno zdravljeni bolniki

Podatki dveh študij, CAL30001 in ESS30008, so pokazali, da je virusna učinkovitost kombinacije abakavirja in lamivudina enkrat na dan pri predhodno zdravljenih bolnikih podobna virusni 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 virusne neodzivnosti, je bilo v študiji CAL30001 randomiziranih tako, da so 48 tednov prejeli bodisi kombinacijo abakavirja in lamivudina enkrat na dan bodisi abakavir v odmerku 300 mg dvakrat na dan in lamivudin v odmerku 300 mg enkrat na dan, 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 kombinacijo abakavirja in JAZMP-IB/001/G,IB/003-21.12.2016

lamivudina, enakovredna skupini, ki je prejela abakavir in lamivudin dvakrat na dan (AAUCMB; – 1,65 log₁₀ kopij/ml v primerjavi z –1,83 log₁₀ kopij/ml; interval zaupanja 95%; –0,13; 0,38). V obeh skupinah (vključena populacija) je bil po 48 tednih ugotovljen tudi podoben odstotek HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (50 % v primerjavi 47 %) in < 400 kopij/ml (54 % v primerjavi 57 %). Vendar pa, ker so bili v to študijo vključeni le zmerno zdravljeni bolniki in ker izhodiščna obremenitev z virusom med skupinami ni bila enaka, je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

260 bolnikov, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju z abakavirjem v odmerku 300 mg dvakrat na dan in lamivudinom v odmerku 150 mg dvakrat na dan 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 s kombinacijo abakavirja in lamivudina in PI ali NNRTI. Rezultati po 48. tednih so pokazali, da je bil v skupini, ki je prejela kombinacijo abakavirja in lamivudina, virusni odziv podoben (enakovreden) 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 abakavirja in lamivudina ni ugotovil ocene genotipske občutljivosti (GSS – *genotypic sensitivity score*). V preglednici so za študijo CAL30001 prikazani deleži že zdravljenih bolnikov, ki so imeli v 48. tednu 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 in lamivudin ter število mutacij, povezanih z odpornostjo proti več NRTI, za število izhodiščnih mutacij na odziv. 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 določena 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 krakih 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 fiksni 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	vse	0–1	2–5	6+	vse
≤ 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 Po definiciji IAS-USA glavne mutacije na 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 virusne neodzivnosti. Podatki delne podskupine bolnikov, ki so na voljo za študijo CNA30021, so prikazani v spodnji preglednici, vendar jih je treba vrednotiti 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 48. teden po oceni genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju in po številu izhodiščnih mutacij

	ABC 1-krat/dan + 3TC 1-krat/dan + EFV 1-krat/dan (n = 384)				ABC 2-krat/dan + 3TC 1-krat/dan + EFV 1-krat/dan (n = 386)
	Število izhodiščnih mutacij ¹				
Ocena genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju	vse	0–1	2–5	6+	vse
≤ 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 v primerjavi z dvakrat na dan. 1206 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 z virusom 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 kombinacije abakavirja in lamivudina v fiksnih odmerkih 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 skupina z odmerjanjem abakavirja in lamivudina enkrat na dan neinferiorna skupini z odmerjanjem dvakrat na dan glede na vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti –12 %, kar zadeva primarni cilj študije < 80 kopij/ml v 48. tednu kot tudi v 96. tednu (sekundarni cilj študije) 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 enkrat in dvakrat na dan niso pokazale značilnih vplivov spola, starosti ali virusnega bremena ob randomizaciji. Sklepi so potrjevali neinferiornost ne glede na metodo analize.

Med 104 bolniki, ki so prejeli kombinacijo abakavirja in lamivudina, 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 in lamivudina v fiksnem odmerku bioekvivalentna ločenemu dajanju lamivudina in abakavirja. To je bilo dokazano z enkratnim odmerkom pri zdravih prostovoljcih (n = 30) s triserno navzkrižno bioekvivalenčno študijo: kombinacija abakavirja in lamivudina v fiksnem odmerku v primerjavi z 2 x 300 mg tabletama abakavirja in 2 x 150 mg tabletama lamivudina (na tešče) v primerjavi z kombinacijo abakavirja in lamivudina v fiksnem odmerku dan sočasno z zelo obilnim obrokom. Na osnovi površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) in največje koncentracije (C_{max}) je bilo ugotovljeno, da na tešče ni pomembne razlike v obsegu absorpcije vsake izmed učinkovin. Pri dajanju kombinacije abakavirja in 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 in 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 največje serumske koncentracije (t_{max}) je pri abakavirju približno 1,5 ure in pri lamivudinu 1,0 ura. Po vnosu abakavirja v enkratnem 600 mg odmerku znaša srednja (CV) C_{max} 4,26 µg/ml (28 %), srednja (CV) AUC_{∞} pa 11,95 µg.h/ml (21 %). Po peroralnem sedemdnevem dajanju lamivudina v odmerku 300 mg enkrat na dan znaša srednja C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 2,04 µg/ml (26 %), srednja (CV) AUC_{24} pa 8,87 µg.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. To kaže na majhno verjetnost interakcij z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja vezave na plazemskih proteinih.

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 CST in plazemsko

AUC med 30 do 44 %. Če se abakavir daje v odmerku 600 mg dvakrat na dan, so opazovane vrednosti največjih koncentracij 9-krat večje 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 penetracije lamivudina v CZŠ 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 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

Povprečni 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.

Opazovani 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 ledvična disfunkcija vpliva na izločanje lamivudina. Kombinacije abakavirja in lamivudina ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min, saj obvezno prilagajanje odmerka ni možno (glejte poglavje 4.2).

Znotrajcelične farmakokinetične lastnosti

V študiji, kjer je 20 z virusom HIV okuženih bolnikov prejelo abakavir v odmerku 300 mg dvakrat na dan, pri čemer je bil pred obdobjem 24-urnega jemanja vzorcev dan le en 300 mg odmerek, je bil geometrični srednji terminalni 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 na dan, je bil terminalni 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 na dan za zdravljenje bolnikov, okuženih z virusom HIV. Še več, učinkovitost in varnost takšne

kombinacije, dane enkrat na dan, je bila dokazana s ključno klinično študijo (CNA30021 – Glejte Klinične izkušnje).

Posebne populacije bolnikov

Jetrna okvara

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za abakavir in lamivudin posamezno.

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Farmakokinetične lastnosti abakavirja so preučevali pri bolnikih z blago jetrno okvaro (po Child-Pugh-u je 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]; 90% interval zaupanja, razpolovni čas izločanja pa v povprečju za 1,58-krat [1,22; 2,04]; 90% 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 jetrna disfunkcija na farmakokinetične lastnosti lamivudina znatneje ne vpliva.

Na podlagi podatkov pridobljenih za abakavir, se kombinacije abakavirja in lamivudina 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 glavnem presnavlja v jetrih, pri čemer se ga 2 % izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Pri bolnikih s terminalnim stadijem ledvične bolezni je farmakokinetika abakavirja podobna kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Študije z lamivudinom kažejo, da so pri bolnikih z ledvično disfunkcijo plazemske koncentracije (AUC) zaradi manjšega očistka povečane. Kombinacije abakavirja in lamivudina v fiksnih odmerkih ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min, saj obvezno prilagajanje odmerka ni možno.

Starostniki

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

Pediatrična populacija

Pri otrocih se abakavir hitro in dobro absorbira iz peroralnih farmacevtskih oblik. Farmakokinetične študije pri pediatričnih bolnikih so pokazale, da odmerjanje enkrat na dan zagotavlja ekvivalentno 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 ekvivalentno AUC₂₄ kot odmerjanje enakega celotnega dnevnega odmerka dvakrat na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z izjemo negativnega mikrojedrskega testa, izvedenega *in vivo* na podganah, drugi podatki o učinkih kombinacije abakavirja in lamivudina pri živalih niso na voljo.

Mutagenost in karcinogenost

Abakavir in lamivudin nista pokazala mutagenosti pri testih na bakterijah, vendar pa, skladno z drugimi nukleozidnimi analogi, inhibirata replikacijo celične DNK v *in vitro* testih na celicah sesalcev, npr. celicah mišjega limfoma. Rezultati mikrojedrskega 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 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 raziskavah karcinogenosti pri dolgoročni peroralni uporabi na 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 prepučialnih 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.

Večina omenjenih tumorjev je nastala pri dajanju najvišjih odmerkov abakavirja, to je 330 mg/kg/dan pri miših in 600 mg/kg/dan pri podganah. Izjema je bil tumor na prepučialnih 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 ekvivalentna 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 miokarda. Sistemske izpostavljenosti so bile ekvivalentne od 7- do 24-kratni sistemski izpostavljenosti, kakršna se pričakuje pri človeku. Klinična pomembnost tega podatka ni bila ugotovljena.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V raziskavah vplivov na sposobnost razmnoževanja na živalih je bilo dokazano, da tako lamivudin kot abakavir prehajata skozi placento.

V raziskavah na živalih lamivudin ni pokazal teratogenih učinkov, obstajajo pa indikacije za povečano embrionalno smrtnost kunccev, 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 zarodkov, edem zarodkov, porast skeletnih sprememb/malformacij, zgodnje intrauterine pogine in mrtvorodnost. Iz teh ugotovitev o embriofetalni 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
hidroksipropilceluloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
makrogol 4000
titanov dioksid (E171)
polisorbat 80
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ni posebnih pogojev za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli PVC/PVDC//Al pretisni omoti.

Pakiranje po 10, 30 in 90 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih ali 10 x 1, 30 x 1 in 90 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/17/02379/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 8. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.12.2016