

1. IME ZDRAVILA

Abakavir Accord 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg abakavirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tablete)

Tablete z zarezo so rumene, bikonveksne, z dimenzijami 18,50 x 7,30 mm, v obliki kapsule z vtisnjeno oznako 'H' na eni strani in z oznakama 'A' ter '26' na drugi strani, ki je ločena z razdelilno zarezo.

Tableto se lahko razdeli na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Abakavir Accord je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, okuženih z virusom HIV (Human Immunodeficiency Virus) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prikaz prednosti zdravila Abakavir Accord v glavnem temelji na rezultatih študij, ki so bile pri režimu odmerjanja dvakrat na dan izvedene pri odraslih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kombinirano terapijo (glejte poglavje 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

Zdravilo Abakavir Accord naj predpisujejo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužb s HIV.

Zdravilo Abakavir Accord se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Najbolje je, da bolnik tableto (tablete) pogoltne celo (cele) brez drobljenja, saj le v tem primeru povsem zanesljivo vzame celoten predpisani odmerek.

Za uporabo pri otrocih, starejših od treh mesecev, s telesno maso manjšo od 14 kg, in bolnikih, pri katerih zdravljenje s tabletami ni primerno, je abakavir lahko na voljo tudi v obliki peroralne raztopine.

Bolnik, ki tablet ne more pogoltniti, lahko tablete tudi zdrobi in jih doda v manjšo količino redke hrane ali tekočine, ki jo mora nato v celoti takoj zaužiti (glejte poglavje 5.2).

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

Priporočeni odmerek zdravila Abakavir Accord znaša 600 mg na dan. Priporočeni odmerek se lahko jemlje kot 300 mg (ena tableta) dvakrat na dan ali kot 600 mg (dve tableti) enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Otroci (ki tehtajo manj kot 25 kg):

Pri uporabi zdravila Abakavir Accord v obliki tablet priporočamo odmerjanje na osnovi telesne mase.

Otroci, ki tehtajo ≥ 20 kg in <25 kg: Priporočeni odmerek je 450 mg dnevno. Odmerek se lahko daje v obliki 150 mg odmerka (polovica tablete) zjutraj in v obliki 300 mg odmerka (ena cela tableta) zvečer ali v obliki 450 mg odmerka (ena tableta in pol) enkrat na dan.

Otroci, ki tehtajo od 14 do <20 kg: Priporočeni odmerek je 300 mg dnevno. Odmerek se lahko daje v obliki 150 mg odmerka (polovica tablete) dvakrat na dan ali v obliki 300 mg odmerka (ena cela tableta) enkrat na dan.

Otroci, mlajši od treh mesecev: Kliničnih izkušenj pri otrocih, mlajših od treh mesecev, je zelo malo in ne zadostujejo za navedbo posebnih priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki bodo prešli z režima odmerjanja dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan, morajo vzeti priporočeni enkratni dnevni odmerek (kot je navedeno zgoraj) približno 12 ur po zadnjem odmerku režima odmerjanja dvakrat na dan in nato nadaljevati z jemanjem priporočenega enkratnega dnevnega odmerka (kot je navedeno zgoraj) približno vsakih 24 ur. Bolniki, ki bodo prešli nazaj na režim odmerjanja dvakrat na dan, morajo vzeti odmerek približno 24 ur po zadnjem enkratnem dnevnem odmerku.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Za bolnike z motnjami v delovanju ledvic ni treba prilagajati odmerkov. Vendar pa se zdravila Abakavir Accord ne priporoča v končnem stadiju ledvičnega obolenja (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Za bolnike z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5-6) ni možno pripraviti dokončnih priporočil za odmerjanje. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni na voljo kliničnih podatkov, zato uporaba abakavirja ni priporočljiva, razen če je nujno potrebna. Če se abakavir uporabi pri bolnikih z blago jetrno okvaro, je potreben skrben nadzor, vključno z nadziranjem plazemske vrednosti abakavirja, če je to izvedljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starostniki

Za bolnike nad 65. letom starosti trenutno nimamo farmakokinetičnih podatkov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na abakavir ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Glejte poglavji 4.4 in 4.8.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostna reakcija (glejte tudi poglavje 4.8):

Abakavir je povezan s tveganjem za preobčutljivostne reakcije (HSR) (glejte poglavje 4.8), za katere sta značilna povišana telesna temperatura in/ali izpuščaj, 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 vedenja 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.
- Zdravila Abakavir Accord 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 HSR na abakavir (npr. abakavir/lamivudin, abakavir/lamivudin/zidovudin, abakavir/dolutegravir/lamivudin).
- **Zdravljenje z abakavirjem je potrebno prekiniti brez odlašanja** v primeru suma na HSR, tudi ob odsotnosti alela HLA-B*5701. Odlašanje s prenehanjem zdravljenja z abakavirjem, ko se pojavi preobčutljivost, lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.
- Po prenehanju zdravljenja z abakavirjem iz razloga suma na HSR, se **abakavirja ali katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje abakavir** (npr. abakavir/lamivudin, abakavir/lamivudin/zidovudin, abakavir/dolutegravir/lamivudin) **nikoli ne sme ponovno uvesti**.
- Ponovna uvedba zdravil z abakavirjem po sumu na HSR 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 HSR, naročiti, naj preostalo peroralno raztopino abakavirja zavržejo.

Klinični opis HSR na abakavir

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

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

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so abakavir nehali jemati zaradi drugih razlogov, ne zaradi simptomov HSR, v nekaj urah po ponovni uvedbi zdravljenja z abakavirjem, pojavile življenjsko nevarne reakcije (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Ponovno uvedbo abakavirja je treba pri takšnih bolnikih opraviti v okolju, kjer je takoj na voljo zdravniška pomoč.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni

nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevтроpenija) 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 takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, 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.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne 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

Poročajo o primerih pankreatitisa, vendar vzročna povezava z zdravljenjem z abakavirjem ni dokazana.

Zdravljenje s kombinacijo treh nukleozidov

Pri bolnikih z visoko virusno obremenitvijo (>100.000 kopij/ml) je treba tehtno razmisliti o odločitvi za trojno kombinacijo z abakavirjem, lamivudinom in zidovudinom (glejte poglavje 5.1).

Če so bolniki enkrat na dan prejeli abakavir v kombinaciji s tenofovirjevim dizoproksilfumaratom in lamivudinom, so poročali o visokem odstotku virusnega neodziva in o pojavu odpornosti v zgodnji fazi zdravljenja.

Bolezen jeter

Pri bolnikih s hudimi motnjami v delovanju jeter, varnost in učinkovitost abakavirja nista bili dokazani. Abakavir se ne priporoča pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki z že obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom, imajo med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem povečano pogostnost nenormalnosti jetrne funkcije in jih moramo nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če obstajajo dokazi o poslabšanju jetrnega obolenja pri takih bolnikih, je treba razmisliti o prekinitvi ali prenehanju 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 smrtno neželene učinke, povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne informacije o teh zdravilih.

Bolezen ledvic

Abakavirja ne smemo dajati bolnikom v končnem stadiju ledvične odpovedi (glejte poglavje 5.2).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), 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 CART 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

Pri bolnikih, ki prejemajo abakavir ali katerokoli drugo protiretrovirusno zdravljenje, se lahko kljub temu razvijejo oportunistične okužbe ali drugi zapleti, povezani z okužbo s HIV. Zato morajo bolnike ves čas natančno klinično opazovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih s HIV.

Širjenje okužbe

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

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 antiretrovirusnimi 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 abakavir, poizkusite zmanjšati vse prilagodljive dejavnike tveganja (npr. kajenje, hipertenzijo in hiperlipidemijo).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na podlagi rezultatov *in vitro* preskušanj ter znanih glavnih presnovnih poti abakavirja obstaja le majhna verjetnost, da bo prišlo do s P450 povezanih interakcij z drugimi zdravili. P450 pri presnovi abakavirja ne igra pomembne vloge in abakavir ne zavira presnove povezane s CYP3A4. Izkazalo se je tudi, da abakavir *in vitro* pri klinično primernih koncentracijah ne zavira encimov CYP3A4, CYP2C9 ali CYP2D6. V kliničnih študijah niso zasledili indukcije jetrnih encimov. Tako je le malo verjetno, da bo prišlo do interakcij s protiretrovirusnimi zaviralci proteaze in drugimi zdravili, ki se presnavljajo z glavnimi encimi P450. Klinične študije so tudi pokazale, da med abakavirjem, zidovudinom in lamivudinom ni klinično pomembnih interakcij.

Močni induktorji encimov kot so rifampicin, fenobarbital in fenitoin lahko s svojim delovanjem na UDP-glukuroniltransferazo nekoliko znižajo koncentracijo abakavirja v plazmi.

Etanol: Presnova abakavirja se s sočasno zaužitim etanolom spremeni, kar ima za posledico povečanje AUC abakavirja za okoli 41 %. Vendar ti podatki niso klinično pomembni. Abakavir ne vpliva na presnovo etanola.

Metadon: V farmakokinetični študiji se je po sočasnem dajanju 600 mg abakavirja dvakrat dnevno z metadonom za 35 % zmanjšal abakavirjev $C_{\max}$ in za eno uro podaljšal $t_{\max}$, medtem ko je AUC ostal nespremenjen. Smatra se, da spremembe v farmakokinetiki abakavirja niso klinično pomembne. V tej študiji je abakavir pospešil povprečno izločanje metadona iz organizma za 22%. Zato ne moremo izključiti indukcije encimov, ki presnavljajo zdravilo. Pri bolnikih, ki se zdravijo z metadonom in abakavirjem, moramo biti pozorni na morebitni pojav abstinenčnih znakov, ki pričajo o pre nizkem odmerjanju, saj bo občasno morda treba zvišati odmerek metadona.

Retinoidi: Retinoidi se izločajo s pomočjo alkoholne dehidrogenaze. Interakcija z abakavirjem je možna, vendar je niso preučevali.

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 so pokazale toksičnost za razvijajoč se zarodek in plod pri podganah, toda ne pri kuncih (glejte poglavje 5.3). Abakavir se je izkazal za karcinogenega v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh ugotovitev na ljudeh ni znana. Izkazalo se je, da pri ljudeh prihaja do prehoda abakavirja in/ali njemu podobnih presnovkov skozi posteljico.

Pri nosečnicah je bilo znanih več kot 800 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in več kot 1000 izidov po izpostavljenosti po drugem in tretjem trimesečju, ki ne kažejo na malformacijske učinke abakavirja ali njegovih učinkov na plod/novorojenčka.

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 tudi v materino mleko pri človeku. Podatkov o varnosti abakavirja pri dajanju dojenčkom, mlajšim od treh mesecev, nimamo. Priporočljivo je, da ženske okužene z virusom HIV v nobenem primeru ne dojijo, da bi se tako preprečil prenos virusa HIV.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da abakavir ne vpliva 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.

4.8 Neželeni učinki

Za številne neželene učinke, o katerih so poročali, ni ugotovljeno, ali so povezani z abakavirjem ali z velikim številom zdravljenj, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV, ali pa so se pojavili kot posledica samega bolezenskega procesa.

Številni, spodaj navedeni neželeni učinki se pri bolnikih s preobčutljivostjo na abakavir pojavijo pogosto (navzea, bruhanje, diareja, povišana telesna temperatura, letargija, izpuščaj). Tako 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 multififormnega 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.

Večina neželenih učinkov ni terjala omejitve zdravljenja. Pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: anoreksija

Zelo redki: laktacidoza

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost, bruhanje, driska

Redki: pankreatitis

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj (brez sistemskih simptomov)

Zelo redki: multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: vročina, letargija, utrujenost.

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, abdominalne bolečine , 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/psihijatrija</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 miozisa, artralgija, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze
<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.

Pri ponovni uporabi abakavirja, po pojavu HSR na abakavir, se simptomi pojavijo hitro, 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 s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), 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 CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Spremembe laboratorijskih vrednosti

V nadzorovanih kliničnih študijah so le redko opazili laboratorijske nenormalnosti, povezane z abakavirjem, pri čemer v incidenci med bolniki, zdravljenimi z abakavirjem, in kontrolnimi skupinami niso opazili razlik.

Pediatrična populacija

1206 pediatričnih bolnikov okuženih z virusom HIV, starih od 3 mesece do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677), pri čemer jih je 669 prejelo abakavir in lamivudin bodisi enkrat ali dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1). 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 Javno agencijo 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

V kliničnih študijah so bolniki prejeli posamezne odmerke do 1200 mg in dnevne odmerke do 1800 mg abakavirja. Poročil o dodatnih neželenih učinkih razen tistih, o katerih so poročali pri normalnih odmerkih, ni bilo. Učinki pri večjih odmerkih niso znani. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati in nadzorovati zaradi toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in izvajati ustrezno standardno podporno zdravljenje. Ni znano, ali je abakavir možno odstranjevati s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nukleotidni in nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05A F06

Mehanizem delovanja

Abakavir je NRTI. Je močan selektiven zaviralec HIV-1 in HIV-2. Abakavir se v celicah presnavlja v aktivno obliko, karbovir 5'-trifosfat (TP). *In vitro* študije so pokazale, da je mehanizem delovanja povezan s HIV in se kaže v inhibiciji encima HIV reverzne transkriptaze, kar ima za posledico terminacijo verige in prekinitev virusnega replikacijskega cikla. Protivirusno delovanje abakavirja v celični kulturi ni bilo antagonistično v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirjem ali zidovudinom, nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ali zaviralcem proteaz (PI) amprenavirjem.

Odpornost

Odpornost in vitro: Izolati HIV-1, rezistentni na abakavir, so bili izolirani *in vitro* in so povezani s specifičnimi genotipskimi spremembami v kodonskem območju (kodoni M184V, K65R, L74V in Y115F) reverzne transkriptaze (RT). Rezistenca virusov proti abakavirju *in vitro* se razvije sorazmerno počasi, pri čemer so potrebne večkratne mutacije za klinično pomembno povečanje EC₅₀ v primerjavi z divjim tipom virusa.

Odpornost in vivo (bolniki, ki še niso bili zdravljeni): 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 %), redkejša so bile selekcije L74V (5 %), K65R (1 %) in Y115F (1 %). 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	1.094	909	2.285
Število virusnih neodzivov	43	90	158	291
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 %)
TAMs ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Lamivudin/zidovudin 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 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 Mutacija reverzne transkriptaze	Četrty teden (n = 166)		
	n	Mediana spremembe vRNA (log ₁₀ c/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. Za ustrezno uporabo abakavirja je potrebno upoštevati trenutno veljavne algoritme.

Navzkrižna odpornost med abakavirjem in protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin (npr. PI-ji ali NNRTI) ni verjetna.

Klinična učinkovitost in varnost

Prikaz koristi abakavirja v glavnem temelji na rezultatih študij, ki so bile izvedene pri odraslih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni. V teh študijah je bil uporabljen režim odmerjanja abakavirja v odmerku 300 mg dvakrat na dan, v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom.

Režim odmerjanja dvakrat na dan (300 mg):

- *Predhodno še nezdravljeni odrasli*

Pri odraslih, ki so se zdravili z abakavirjem v kombinaciji z lamivudinom in zidovudinom, je znašal delež bolnikov z virusno obremenitvijo, ki je ni bilo več moč detektirati (< 400 kopij/ml) in z vzporednim zvišanjem števila CD4 celic približno 70 % (analiza vseh bolnikov vključenih v študijo po 48 tednih).

V randomizirani, dvojno slepi in s placebom kontrolirani študiji na odraslih bolnikih so primerjali kombinacijo abakavirja, lamivudina in zidovudina s kombinacijo indinavirja, lamivudina in zidovudina. Zaradi visokega deleža prezgodnjih prekinitev (42 % bolnikov je zdravljenje prekinilo do 48. tedna), ni bilo mogoče sprejeti končnih zaključkov o ekvivalentnosti obeh zdravljenj v 48. tednu. Čeprav je bil protivirusni učinek kombinacije z abakavirjem v primerjavi s kombinacijo z indinavirjem podoben v deležu bolnikov z nezaznavno virusno obremenitvijo (≤ 400 kopij/ml; analiza vseh

vklučenih bolnikov (ITT - »*intention to treat*«): 47 % proti 49 %; analiza vseh bolnikov, ki so končali zdravljenje (AT - »*as treated*«): 86 % proti 94 %, za kombinacijo z abakavirjem oziroma kombinacijo z indinavirjem, so se rezultati nagibali v korist kombinaciji z indinavirjem, še zlasti v podskupini bolnikov z visoko virusno obremenitvijo (> 100.000 kopij/ml v izhodišču; ITT: 46 % proti 55 %; AT: 84 % proti 93 %, za abakavir oziroma indinavir).

V multicentrični, dvojno slepi, nadzorovani študiji (CNA30024) je bilo 654 z virusom HIV okuženih bolnikov, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, randomiziranih tako, da so bodisi prejeli abakavir v odmerku 300 mg dvakrat na dan bodisi zidovudin v odmerku 300 mg dvakrat na dan. V obeh primerih so prejeli še lamivudin v odmerku 150 mg dvakrat na dan in efavirenz v odmerku 600 mg enkrat na dan. Dvojno slepo zdravljenje je trajalo vsaj 48 tednov. V populaciji vseh vključenih bolnikov (ITT population – »*intet-to-treat population*«) je bil pri 70 % bolnikov, ki so prejeli abakavir, in pri 69 % bolnikov, ki so prejeli zidovudin, v 48. tednu dosežen virusni odziv s plazemsko HIV-1 RNA ≤50 kopij/ml (ocenjena vrednost v razliki zdravljenja: 0,8; 95 % interval zaupanja: -6,3; 7,9). V analizi vseh bolnikov, ki so končali zdravljenje (AT – »*as treated*«) je bila razlika med obema režimoma zdravljenja še bolj opazna (88 % bolnikov, ki so prejeli abakavir, in 95 % bolnikov, ki so prejeli zidovudin (ocenjena vrednost v razliki zdravljenja: -6,8; 95 % interval zaupanja -11,8; -1,7)). Kljub vsemu pa se obe analizi skladata z zaključkom, da sta si bila oba uporabljena režima zdravljenja enakovredna.

ACTG5095 je bilo randomizirano (1:1:1), dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje, ki so ga izvedli pri 1147 bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Primerjali so 3 režime zdravljenja: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) proti ZDV/3TC/EFV oziroma proti ZDV/3TC/ABC. Po povprečno 32 tednih spremljanja se je izkazalo, da je bilo zdravljenje v skupini s tremi nukleozidi ZDV/3TC/ABC virološko manj uspešno kot zdravljenje v drugih dveh skupinah, in sicer ne glede na izhodiščno virusno breme (< ali > 100.000 kopij/ml). Virološki neuspeh (HIV RNA > 200 kopij/ml) je bil opažen pri 26 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC, 16 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV, in 13 % oseb, ki so prejemale 4 zdravila. V 48. tednu je HIV RNA < 50 kopij/ml imelo 63 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC, 80 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV in 86 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC/EFV. V tem času je študijski odbor za spremljanje podatkov o varnosti zaradi visokega odstotka bolnikov z virološkim neuspehom prekinil zdravljenje v skupini, ki je prejemala ZDV/3TC/ABC. Preostali dve skupini sta nadaljevali s slepim zdravljenjem. Po povprečno 144 tednih spremljanja je bil virološki neuspeh opažen pri 25 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC/EFV, in 26 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV. Čas do prvega pojava virološkega neuspeha se med obema skupinama ni pomembneje razlikoval ($p = 0,73$, log-rank test). V tej študiji dodatek ABC k shemi ZDV/3TC/EFV ni pomembneje izboljšal učinkovitosti.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virološki neuspeh (HIV RNA > 200 kopij/ml)	32 tednov	26 %	16 %	13 %
	144 tednov	-	26 %	25 %
Virološki uspeh (48 tednov HIV RNA < 50 kopij/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Predhodno že zdravljeni odrasli*

Pri bolnikih, ki so bili zmerno izpostavljeni protiretrovirusnem zdravljenju, je dodatek abakavirja k protiretrovirusni kombinaciji pokazal skromno prednost pri zmanjšanju virusne obremenitve (sprememba mediane 0,44 log₁₀ kopij/ml pri 16 tednih).

Pri bolnikih, predhodno intenzivno zdravljenih z NRTI, je učinkovitost abakavirja zelo nizka. Stopnja prednosti nove kombinacije je odvisna od narave in trajanja predhodnega zdravljenja, ki lahko izbere HIV-1 variante z navzkrižno odpornostjo proti abakavirju.

Režim odmerjanja enkrat dnevno (600 mg):

- *Predhodno še nezdravljeni odrasli*

Režim odmerjanja abakavirja 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 – Center za preprečevanje in nadzor bolezni (CDC) stadij A. Randomizirani so bili tako, da so prejeli abakavir v odmerku 600 mg enkrat na dan ali v odmerku 300 mg dvakrat na dan v kombinaciji z efavirenzem in lamivudinom enkrat na dan. Pri obeh režimih zdravljenja je bil opažen podoben (enakovreden) klinični uspeh (ocenjena vrednost 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 bil virusni neodziv (virusna obremenitev > 50 kopij/ml) podoben ter nizek: 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 odmerjanja abakavirja enkrat na dan kot pa pri režimu odmerjanja dvakrat na dan. Zaradi skopih podatkov, ki izhajajo iz te študije, pa zanesljivih zaključkov ne moremo podati. Trenutno so podatki o dolgotrajni uporabi abakavirja pri režimu odmerjanja enkrat na dan (nad 48 tednov) omejeni.

- *Predhodno že zdravljeni odrasli*

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 kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku (FDC – »fixed-dose combination«) 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. Rezultati, izhajajoči iz podobnega zmanjšanja vrednosti HIV-1 RNA, izmerjene na osnovi ugotovljene povprečne površine pod krivuljo, zmanjšane za izhodiščne vrednosti, kažejo, da je FDC skupina enakovredna skupini, ki je prejela abakavir dvakrat na dan (AAUCMB; -1,65 log₁₀ kopij/ml proti -1,83 log₁₀ kopij/ml; interval zaupanja 95 %; -0,13, 0,38). V obeh skupinah (vsi vključeni bolniki) je bil 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 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 abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku in PI ali NNRTI. Rezultati kažejo, da je bil v skupini, ki je prejela kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku, 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)).

Dodatne informacije:

Varnost in učinkovitost abakavirja v številnih kombinacijah z različnimi zdravili še vedno ni v celoti ocenjena (posebno v kombinaciji z NNRTI).

Abakavir prehaja v cerebrospinalno tekočino (CSF – »cerebrospinal fluid«) (glejte poglavje 5.2) in izkazalo se je, da zmanjšuje raven HIV-1 RNA v CSF. Vendar pa niso zasledili nobenih nevropsiholoških motenj, kadar so ga dajali bolnikom obolelim z AIDS-om in demenco.

Pediatrična populacija:

V okviru randomizirane, multicentrične, kontrolirane študije z virusom HIV okuženih pediatričnih bolnikov, je bila opravljena randomizirana primerjava 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 z odmernimi priporočili 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 96 tednov. Kliničnih podatkov za otroke, stare do enega leta, v tej študiji ni bilo na voljo. Rezultati so prikazani v spodnji preglednici:

Virološki odziv glede na HIV-1 RNA v plazmi manj kot 80 kopij/ml, v 48. in 96. tednu pri randomizaciji jemanja abakavirja + lamivudina enkrat na dan v primerjavi z dvakrat na dan v preskušanju ARROW (analiza opaženih)

	Dvakrat na dan n (%)	Enkrat na dan n (%)
0. teden (po ≥ tednih zdravljenja)		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Razlika v tveganju (enkrat na dan- dvakrat na dan)	-4,8 % (95 % IZ od -11,5 % do +1,9 %), p = 0,16	
48. teden		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Razlika v tveganju (enkrat na dan- dvakrat na dan)	-1,6 % (95 % IZ od -8,4 % do +5,2 %), p = 0,65	
96. teden		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Razlika v tveganju (enkrat na dan- dvakrat na dan)	-2,3 % (95 % IZ od -9,3 % do +4,7 %), p = 0,52	

Dokazano je bilo, da je skupina z odmerjanjem abakavirja + lamivudina enkrat na dan neinferiorna skupini z odmerjanjem dvakrat na dan glede na vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti -12 % za primarni opazovani dogodek < 80 kopij/ml v 48. tednu in v 96. tednu (sekundarni opazovani dogodek), ter vse druge testirane prage (< 200 kopij/ml, < 400 kopij/ml, < 1000 kopij/ml), ki so bili vsi znotraj omenjene meje neinferiornosti. Analize podskupin za testiranje heterogenosti med odmerjanjem enkrat in dvakrat na dan niso pokazale značilnih vplivov spola, starosti ali virusne obremenitve ob randomizaciji. Sklepi potrjujejo neinferiornost ne glede na metodo analize.

V ločeni študiji, ki je primerjala odkrite kombinacije NRTI (z dodatkom zakritega nelfinavirja ali brez) pri otrocih, je bil delež tistih, ki so po 48 tednih imeli ≤ 400 kopij/ml HIV-1 RNA, v skupini, zdravljeni z abakavirjem in lamivudinom (71 %) ali abakavirjem in zidovudinom (60 %), večji kot pri skupini, zdravljeni z lamivudinom in zidovudinom (47 %) [$p = 0,09$, analiza ITT]. Podobno je imel večji delež otrok zdravljenih s kombinacijami z abakavirjem < 50 kopij/ml HIV-1 RNA v 48. tednu (53 %, 42 % in 28 %, $p = 0,07$).

V farmakokinetični študiji (PENTA 15) so štirje virološko obvladani preiskovanci, mlajši od 12 mesecev, prešli s peroralne raztopine abakavirja in lamivudina dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan. Trije preiskovanci so imeli v 48. tednu nezaznavno virusno obremenitev, eden pa je imel HIV-RNA v plazmi 900 kopij/ml. Pri teh preiskovancih niso opazili nobenih težav z varnostjo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri peroralnem dajanju se abakavir hitro in dobro absorbira. Absolutna biološka razpoložljivost peroralnega abakavirja je pri odraslih približno 83 %. Po peroralnem vnosu znaša povprečni čas (t_{max}) do največje koncentracije abakavirja v serumu približno 1,5 ure za tablete in približno 1 uro za raztopino.

Pri terapevtskem odmerku 300 mg dvakrat na dan je srednja (CV) C_{max} abakavirja v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30 %) in C_{min} abakavirja v stanju dinamičnega ravnovesja približno 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99 %). Srednja (CV) AUC v 12-urnem odmernem intervalu je bila 6,02 $\mu\text{g.h/ml}$ (29 %), kar je ekvivalentno dnevnemu AUC približno 12,0 $\mu\text{g.h/ml}$. Vrednost C_{max} za peroralno raztopino je rahlo višja od tiste pri tabletah. Po 600 mg odmerku abakavirja v obliki tablet je bila srednja (CV) C_{max} abakavirja približno 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %), srednja (CV) AUC_{∞} pa 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21 %).

Hrana je zadržala absorpcijo in zmanjšala C_{max} , vendar pa na celotno plazemsko koncentracijo (AUC) ni vplivala. Zato se zdravilo Abakavir Accord lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Pri uporabi zdrobljenih tablet v manjši količini redke hrane ali tekočine vpliva na farmacevtsko kakovost in s tem na klinično učinkovitost ne pričakujemo. Ta zaključek temelji na fizikalno-kemijskih in farmakokinetičnih podatkih ter predpostavki, da bolnik tableto zdrobi in jo nato v celoti doda redki hrani ali tekočini ter takoj zaužije.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je navidezni volumen porazdelitve približno 0,8 l/kg, kar kaže, da abakavir prosto prehaja v telesna tkiva.

Študije pri bolnikih, okuženih s HIV, so pokazale dobro prehajanje abakavirja v CSF, pri čemer je razmerje AUC med CSF in plazmo od 30–44 %. Vrednosti najvišjih koncentracij so devetkrat večje od IC_{50} abakavirja (0,08 $\mu\text{g/ml}$ ali 0,26 μM) pri odmerku 600 mg abakavirja dvakrat dnevno.

Študije o vezavi na plazemske beljakovine *in vitro* kažejo, da je vezava abakavirja na humane plazemske beljakovine pri terapevtskih koncentracijah majhna do zmerna (~49 %). To izkazuje majhno verjetnost interakcij z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja vezave na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih, približno 2 % prejetega odmerka pa se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Pri človeku se primarno presnavlja z alkoholno dehidrogenazo in glukuroniranjem, pri čemer nastane 5'-karboksilna kislina in 5'-glukuronid, ki znašata približno 66 % prejetega odmerka. Presnovki se izločajo s sečem.

Izločanje

Srednja razpolovna doba abakavirja je približno 1,5 ure. Po večkratnem peroralnem odmerku po 300 mg dvakrat dnevno se abakavir znatno ne akumulira. V jetrih nastali presnovki abakavirja se izločajo pretežno s sečem. Delež presnovkov in nespremenjenega abakavirja, ki se izločijo v seču, znaša približno 83 % prejetega odmerka. Ostanek se izloči z blatom.

Znotrajcelična farmakokinetika

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 končni znotrajcelični razpolovni čas karbovir-5'-trifosfata v stanju dinamičnega ravnovesja 20,6 ur. 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 ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max,24,ss} + 99\%$ in $C_{trough} + 18\%$) kot pri režimu odmerjanja 300 mg dvakrat na dan. Ti podatki na splošno podpirajo uporabo abakavirja v odmerku 600 mg enkrat na dan za zdravljenje bolnikov, okuženih z virusom HIV. Še več, učinkovitost in varnost takšne kombinacije, dane enkrat dnevno, je bila dokazana z osrednjo klinično študijo (CNA30021- Glejte poglavje 5.1 Klinične izkušnje).

Posebne populacije bolnikov

Jetrna okvara

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Farmakokinetiko abakavirja so preučevali pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5-6), ki so dobili enkratni odmerek 600 mg. V območju 10,4 do 54,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ je bila srednja vrednost AUC 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Rezultati so pokazali, da se je AUC abakavirja povprečno povečala za 1,89-krat (1,32; 2,70); 90 % interval zaupanja, eliminacijska razpolovna doba pa povprečno za 1,58-krat (1,22; 2,04); 90 % interval zaupanja. Zaradi znatne variabilnosti v izpostavljenosti abakavirju pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni mogoče podati dokončnih priporočil o zmanjšanju odmerka.

Abakavir se ne priporoča pri bolnikih, ki imajo zmerno ali hudo jetrno okvaro.

Ledvična okvara

Abakavir se presnavlja predvsem v jetrih, pri čemer se ga 2 % izloči v nespremenjeni obliki s sečem. Pri bolnikih s končnim stadijem ledvične odpovedi je farmakokinetika abakavirja podobna kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Zato za bolnike z ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerkov. Zaradi omejenih izkušenj naj bolniki v končnem stadiju ledvične odpovedi ne uporabljajo zdravila Abakavir Accord.

Pediatrična populacija

Klinični poskusi pri otrocih so pokazali, da se abakavir hitro in dobro absorbira iz peroralne raztopine in tablet. Izpostavljenost abakavirju v plazmi je bila enaka za obe formulaciji ob uporabi enakega odmerka. Otroci, ki prejema abakavir v obliki peroralne raztopine po priporočenem režimu odmerjanja, dosežejo podobno izpostavljenost abakavirju v plazmi kot odrasli. Otroci, ki prejema abakavir v obliki peroralnih tablet po priporočenem režimu odmerjanja, dosežejo višjo izpostavljenost abakavirju v plazmi kot otroci, ki prejema peroralno raztopino; v obliki tablet se namreč dajejo višji odmerki (v mg/kg).

Za dojenčke, mlajše od treh mesecev, nimamo dovolj podatkov o varnosti abakavirja, da bi ga priporočili za uporabo. Omejeno število podatkov, ki so na razpolago, kaže, da odmerek peroralne raztopine 2 mg/kg pri novorojenčkih, mlajših od 30 dni, zagotavlja podobne ali večje AUC v primerjavi z odmerkom peroralne raztopine 8 mg/kg, ki ga dajemo starejšim otrokom.

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni iz 3 farmakokinetičnih študij (PENTA 13, PENTA 15 in FK podštudija ARROW), ki so zajele otroke do 12. leta starosti. Podatki so prikazani v spodnji preglednici:

Povzetek AUC (0-24) abakavirja v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) in statistične primerjave peroralne uporabe enkrat in dvakrat na dan v študijah

Študija	Starostna skupina	abakavir odmerjanje 16 mg/kg enkrat na dan, geometrična sredina (95 % IZ)	abakavir odmerjanje 8 mg/kg dvakrat na dan, geometrična sredina (95 % IZ)	Primerjava enkrat in dvakrat na dan, razmerje geometričnih sredin po metodi najmanjših kvadratov (90 % IZ)
FK podštudija ARROW 1. del	Od 3 do 12 let (N = 36)	15,3 (13,3–17,5)	15,6 (13,7–17,8)	0,98 (0,89–1,08)
PENTA 13	Od 2 do 12 let (N = 14)	13,4 (11,8–15,2)	9,91 (8,3–11,9)	1,35 (1,19–1,54)
PENTA 15	Od 3 do 36 mesecev (N = 18)	11,6 (9,89–13,5)	10,9 (8,9–13,2)	1,07 (0,92–1,23)

V študiji PENTA 15 je bila geometrična srednja vrednost AUC (0-24) (95 % IZ) abakavirja v plazmi pri štirih preiskovancih, mlajših od 12 mesecev, ki so prešli z režima odmerjanja dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan (glejte poglavje 5.1) 15,9 (8,86; 28,5) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ med odmerjanjem enkrat na dan ter 12,7 (6,52; 24,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ med odmerjanjem dvakrat na dan.

Starostniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, niso izvajali farmakokinetičnih študij z abakavirjem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V bakterijskih testih abakavir ni bil mutagen, pokazala pa se je *in vitro* aktivnost v testu na kromosomske aberacije na človeških limfocitih, testu na mišjem limfomu ter v *in vivo* mikronukleusnem testu. Rezultati so v skladu z doslej znano aktivnostjo preostalih nukleozidnih analogov. Rezultati kažejo, da ima abakavir pri visokih testnih koncentracijah tako *in vitro* kot *in vivo* majhen potencial za povzročitev kromosomske okvare.

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 prepucialni žlezi, pri samicah obeh vrst pa na klitorisu, medtem, ko so se pri podganjih samcih pojavljali na ščitnici, pri podganjih samicah pa na jetrih, sečnem mehurju, limfnih vozlih in v podkožju.

Večina teh tumorjev se je razvila pri dajanju najvišjih odmerkov, to je 330 mg/kg/dan pri miših in 600 mg/kg/dan pri podganah. Izjema je bil tumor na prepucialni žlezi, 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 in 7-kratni vrednosti sistemske izpostavljenosti pri človeku med zdravljenjem. Čeprav karcinogeni potencial pri človeku ni preučen, ti podatki kažejo, da potencialne klinične koristi pri človeku odtehtajo tveganje zaradi karcinogenih učinkov.

Predklinične toksikološke študije so pokazale, da je zdravljenje z abakavirjem povečalo težo jeter pri podganah in opicah. Klinična pomembnost tega ni znana. V kliničnih študijah ni dokazov, da bi bil abakavir hepatotoksičen. Prav tako pri človeku še niso preučevali avtoindukcije presnove abakavirja ali indukcije presnove drugih zdravil, ki se presnavljajo v jetrih.

Po dvoletnem dajanju abakavirja mišim in podganam so na njihovem srcu opazili blago miokardialno degeneracijo. Sistemske izpostavljenosti so bile ekvivalentne 7 do 24-kratni sistemski izpostavljenosti, kakršno pričakujemo pri človeku. Klinična pomembnost tega podatka ni bila ugotovljena.

V študijah reproduktivne toksičnosti so opazili embrionalno in fetalno toksičnost pri podganah, ne pa tudi pri kuncih. Te ugotovitve vključujejo zmanjšanje telesne mase ploda, edeme ploda in porast skeletnih variacij/malformacij, zgodnje intrauterine smrti in mrtvorodnost. Iz teh ugotovitev o embrio-fetalni toksičnosti ni bilo mogoče podati zaključkov o teratogenem potencialu abakavirja.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

celuloza, mikrokristalna PH102 (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
magnezijev stearat (E470b)

Obloga:

delno hidroliziran polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bel neprozoren PVC-aluminijev pretisni omot, ki vsebuje 30, 60, 90 in 120 tablet.
Aluminijev-aluminijev pretisni omot, ki vsebuje 30, 60, 90 in 120 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

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

H/20/02767/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 25.11.2020

Datum podaljšanja dovoljenja za promet z zdravilom: 04.01.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.12.2020