

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Abacavir/Lamivudină Terapie 600 mg/300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține abacavir 600 mg (sub formă de sulfat) și lamivudină 300 mg.

Excipient(i) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține galben amurg FCF (E 110) 1,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare portocalie, cu dimensiunile 21,4 mm x 8,3 marcate cu "RF-90" pe una din fețe și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Abacavir/Lamivudină Terapie este indicat în terapia antiretrovirală combinată pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 25 kg (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Înainte de începerea tratamentului cu Abacavir/Lamivudină Terapie, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLA-B*5701 pentru toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de originea rasială (vezi pct. 4.4). Abacavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților cunoscuți ca purtători ai alelei HLA-B*5701.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapie trebuie recomandată de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 25 kg:

Doza de Abacavir/Lamivudină Terapie recomandată este de un comprimat o dată pe zi.

Copii cu greutatea mai mică de 25 kg:

Abacavir/Lamivudină Terapie nu trebuie administrat la copiii cu greutate sub 25 kg, deoarece este un comprimat ce conține o doză fixă, care nu poate fi scăzută.

Abacavir/Lamivudină Terapia se prezintă sub formă de comprimate cu doză fixă și nu trebuie prescris la pacienți la care sunt necesare ajustări ale dozelor. Sunt disponibile preparate individuale de abacavir sau lamivudină, destinate cazurilor în care este indicată întreruperea sau ajustarea dozelor uneia dintre substanțele active. În aceste cazuri, medicul trebuie să citească informațiile specifice fiecărui medicament în parte.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici:

Până în prezent, nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Se recomandă precauție la această grupă de vârstă, din cauza modificărilor asociate vârstei, cum sunt scăderea funcției renale și modificări ale parametrilor hematologici.

Insuficiență renală:

Nu se recomandă utilizarea abacavir/lamivudină la pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/minut, deoarece nu pot fi făcute ajustările de doză necesare (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică:

Abacavir este metabolizat în principal la nivel hepatic. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, prin urmare utilizarea abacavir/lamivudină nu este recomandată decât dacă este considerată necesară. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) este necesară monitorizarea atentă, inclusiv monitorizarea valorilor concentrației plasmatice ale abacavirului, dacă este posibil (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți:

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea abacavir/lamivudină la copiii cu greutate sub 25 kg.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu se pot face recomandări cu privire la doze.

Mod de administrare

Administrare orală.

Abacavir/Lamivudină Terapia poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Vezi pct.4.4 și 4.8.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La acest punct sunt incluse precauțiile și atenționările speciale legate de utilizarea abacavirului și a lamivudinei. Nu există precauții și atenționări suplimentare legate de utilizarea abacavir/lamivudină.

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Reacții de hipersensibilitate (vezi și pct. 4.8)

Abacavir este asociat cu un risc de reacții de hipersensibilitate (RHS) (vezi pct 4.8) caracterizate prin manifestări ca febră și/sau erupții cutanate cu alte simptome indicând implicarea mai multor organe. Au fost observate RHS la abacavir, unele dintre acestea punând viața în pericol, și în cazuri rare fiind letale, dacă nu au fost controlate corespunzător.

Riscul de RHS asociate cu administrarea abacavir este semnificativ la pacienții purtători ai alelei

HLA-B*5701. Cu toate acestea, RHS asociate cu administrarea abacavir au fost raportate cu o frecvență scăzută și la pacienții care nu sunt purtători ai acestei alele.

Ca urmare, următoarele reguli trebuie respectate:

- Trebuie verificat întotdeauna statusul alelei HLA-B*5701 înainte de inițierea terapiei.
- Tratamentul cu Abacavir/Lamivudină Terapie nu trebuie niciodată inițiat la pacienții cu alela HLA-B*5701 pozitivă, nici la pacienții cu alela HLA-B*5701 negativă care au avut o suspiciune de RHS la abacavir la un tratament anterior cu abacavir (de exemplu Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- **Tratamentul cu Abacavir/Lamivudină Terapie trebuie întrerupt imediat**, chiar în absența alelei HLA-B* 5701, dacă este suspectată o RHS. Întârzierea întreruperii tratamentului cu Abacavir/Lamivudină Terapie după declanșarea hipersensibilității poate determina o reacție care să pună viața în pericol.
- După oprirea tratamentului cu Abacavir/Lamivudină Terapie ca urmare a suspectării unei RHS, tratamentul cu Abacavir/Lamivudină Terapie **sau cu orice alt medicament care conține abacavir** (de exemplu Ziagen, Trizivir, Triumeq) **nu mai trebuie reinițiat niciodată**.
- Reluarea administrării de medicamente care conțin abacavir, în urma unei RHS datorate abacavir, poate determina o revenire imediată a simptomelor, în decurs de câteva ore. De regulă, revenirea este mult mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune arterială, care pune viața în pericol, și deces.
- Pentru a evita reînceperea tratamentului cu abacavir, pacienții care s-au confruntat cu RHS trebuie sfătuiți să arunce comprimatele de Abacavir/Lamivudină Terapie rămase.

Descrierea clinică a RHS la abacavir

RHS determinate de abacavir au fost bine caracterizate în cadrul studiilor clinice și pe parcursul supravegherii de după punerea pe piață. De regulă, simptomele au apărut în primele șase săptămâni (durata medie până la debut este de 11 zile) de la începerea tratamentului cu abacavir, **deși aceste reacții pot apărea oricând în timpul terapiei**.

Aproape toate RHS determinate de abacavir includ febră și/sau erupție cutanată. Alte semne și simptome observate ca manifestări ale RHS la abacavir sunt prezentate în detaliu la pct. 4.8 (Descrierea reacțiilor adverse selectate), inclusiv simptomele respiratorii și gastro-intestinale. Este important de știut că astfel de simptome **pot determina diagnosticarea greșită a RHS ca boală respiratorie (pneumonie, bronșită, faringită) sau gastroenterită**.

Simptomele legate de RHS sunt agravate de continuarea terapiei și pot pune în pericol viața. Aceste simptome dispar în mod obișnuit la întreruperea abacavirului.

Rareori, pacienții care au întrerupt tratamentul cu abacavir din alte cauze decât simptomele RHS s-au confruntat cu reacții care pun viața în pericol, în decurs de câteva ore de la reinițierea terapiei cu abacavir (vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate). Reînceperea administrării de abacavir la astfel de pacienți trebuie efectuată într-un cadru în care se poate acorda asistență medicală de urgență.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor

plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Pancreatită

S-a raportat apariția pancreatitei, dar o legătură causală cu lamivudina și abacavirul este incertă.

Risc de eșec terapeutic din punct de vedere virusologic

- Tripla terapie cu analogi nucleozidici: s-au raportat rate mari de eșec terapeutic din punct de vedere virusologic și apariția rezistenței precoce când abacavirul și lamivudina au fost asociate cu tenofovir disoproxil, cu administrare o dată pe zi.

- Riscul de eșec virusologic cu Abacavir/Lamivudină Terapie poate fi mai mare decât cu alte opțiuni terapeutice (vezi pct. 5.1).

Afecțiuni hepatice

Nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate al administrării abacavir/lamivudină la pacienții cu afecțiuni hepatice subiacente importante. Administrarea Abacavir/Lamivudină Terapie nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În timpul terapiei antiretrovirale asociate, pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută de apariție a tulburărilor funcției hepatice și trebuie monitorizați conform ghidurilor de practică medicală curente. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Pacienți cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C

Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu terapie antiretrovirală combinată, prezintă un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul folosirii concomitente a terapiei antivirale pentru hepatită B sau C, vă rugăm să citiți și informațiile despre aceste medicamente.

Dacă lamivudina este utilizată concomitent pentru tratamentul infecției cu HIV și cu virus hepatitic B (VHB), informații suplimentare referitoare la utilizarea lamivudinei în tratamentul infecției cu virusul hepatitic B pot fi găsite în Rezumatul caracteristicilor produsului medicamentelor care conțin lamivudină și sunt indicate pentru tratamentul infecției cu VHB.

Dacă administrarea combinației abacavir/lamivudină este întreruptă la pacienții cu infecție concomitentă cu VHB, se recomandă monitorizarea periodică atât a testelor funcției hepatice, cât și a markerilor de replicare a VHB, deoarece întreruperea lamivudinei poate duce la o exacerbare acută a hepatitei (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului medicamentelor care conțin lamivudină și sunt indicate pentru tratamentul infecției cu VHB).

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii in utero

Analogii nucleozidici și nucleotidici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleozidici și nucleotidici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (combination antiretroviral therapy - CART) poate apare o reacție inflamatorie la germenii

patogeni asimptomatici sau oportuniști reziduali, care poate provoca afectare clinică gravă sau agravarea simptomelor. De regulă, aceste reacții se pot observa în primele săptămâni sau luni de la inițierea CART. Exemple elocvente sunt retinita cu citomegalovirus, infecții localizate și/sau generalizate cu mycobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (denumită adesea PPC). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie instituit tratament. Boli autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la CART. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Infecții oportuniste

Pacienții trebuie informați că tratamentul cu abacavir/lamivudină sau alte terapii antiretrovirale nu vindecă infecția cu HIV și pot dezvolta în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. De aceea, pacienții trebuie să rămână în continuare sub supravegherea strictă a medicilor cu experiență în tratarea acestor afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Infarct miocardic

Studiile observaționale au evidențiat o relație între infarctul miocardic și utilizarea abacavirului. Subiecții studiului au fost în principal pacienți tratați anterior cu antiretrovirale. Datele obținute în urma studiilor clinice au evidențiat un număr limitat de cazuri de infarct miocardic, neputându-se astfel exclude o ușoară creștere a riscului. În ansamblu, datele obținute din studii observaționale și studii clinice randomizate prezintă unele neconcordanțe, neputând confirma sau infirma o relație cauzală între tratamentul cu abacavir și riscul de infarct miocardic. Până în prezent nu a fost stabilit un mecanism biologic care să explice o potențială creștere a riscului. În momentul prescrierii combinației abacavir/lamivudină se vor lua măsuri pentru reducerea la minim a factorilor de risc care pot fi modificați (de exemplu fumat, hipertensiune arterială, hiperlipidemie).

Interacțiuni medicamentoase

Abacavir/lamivudină nu trebuie administrat în asociere cu alte medicamente care conțin lamivudină sau medicamente care conțin emtricitabină.

Combinația lamivudină cu cladribină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Abacavir/Lamivudină Terapia conține un colorant azoic, Galben amurg (E110), care poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Abacavir/Lamivudină Terapia conține abacavir și lamivudină și, de aceea, orice interacțiune identificată individual pentru aceste substanțe este importantă pentru abacavir/lamivudină. În studii clinice s-a demonstrat că nu există interacțiuni semnificative clinic între abacavir și lamivudină.

Abacavirul este metabolizat de enzimele UDP-glucuroniltransferază (UGT) și alcooldehidrogenază; administrarea concomitentă de inductori sau inhibitori enzimatici ai UGT sau cu compuși eliminați prin intermediul alcooldehidrogenazei ar putea modifica expunerea la abacavir. Lamivudina se elimină renal. Secreția renală activă a lamivudinei în urină este mediată prin intermediul transportorilor cationici organici (TCO); administrarea concomitentă a lamivudinei cu inhibitori ai TCO poate crește expunerea la lamivudină.

Abacavirul și lamivudina nu sunt metabolizate semnificativ de către enzimele citocromului P450 (cum sunt CYP 3A4, CYP 2C9 sau CYP 2D6) și nici nu produc inhibarea sau inducerea acestui sistem

enzimatic. Prin urmare, riscul de interacțiuni cu inhibitori de protează antiretrovirali, analogi nonnucleozidici și alte medicamente metabolizate de către enzimele citocromului P450 este scăzut.

Combinarea abacavir/lamivudină nu trebuie administrată în asociere cu alte medicamente care conțin lamivudină (vezi pct. 4.4). Lista interacțiunilor prezentată mai jos nu este exhaustivă, dar este reprezentativă pentru clasele de medicamente studiate.

Medicamente clasificate în funcție de Aria Terapeutică	Interacțiune Modificarea medie geometrică (%) (Mecanism posibil)	Recomandare cu privire la administrarea concomitentă
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE		
Didanozină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei
Didanozină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	
Zidovudină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Zidovudină/Lamivudină Zidovudină 300 mg în doză unică Lamivudină 150 mg în doză unică	Lamivudină: ASC ↔ Zidovudină : ASC ↔	
Emtricitabină/Lamivudină		Având în vedere asemănările, Abacavir/Lamivudină Terapia nu trebuie administrat concomitent cu alți analogi de citidină, cum este emtricitabina.
MEDICAMENTE ANTIINFECTIOASE		
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei de Abacavir/Lamivudină Terapia
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudină (160 mg/800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile/300 mg în doză unică)	Lamivudină: ASC ↑40% Trimetoprim: ASC ↔ Sulfametoxazol: ASC ↔ (inhibarea transportorilor cationici organici)	Când administrarea concomitentă cu cotrimoxazol este necesară, pacienții trebuie monitorizați clinic. Doze crescute de trimetoprim/sulfametoxazol pentru tratamentul pneumoniei cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPC) și toxoplasmozei nu au fost studiate și trebuie evitate.
MEDICAMENTE UTILIZATE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU MICOBACTERII		
Rifampicină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Este posibilă o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice de abacavir prin inducția UGT.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Rifampicină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
ANTICONSIVSIVANTE		
Fenobarbital/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Este posibilă o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice de abacavir prin inducția UGT.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei
Fenobarbital/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Fenitoină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Este posibilă o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatiche de abacavir prin inducția UGT.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei. Monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de fenitoină.
Fenitoină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
ANTIISTAMINICE (ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR HISTAMINERGICI H2)		
Ranitidină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ranitidină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic. Ranitidina se elimină doar parțial prin intermediul transportorilor cationici organici renali.	
Cimetidină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Cimetidină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic. Cimetidina se elimină doar parțial prin intermediul transportorilor cationici organici renali.	
CITOTOXICE		
Cladribină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>In vitro</i> , lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei ducând la un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în caz de asociere, în mediul clinic. Unele descoperiri clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină.	De aceea, utilizarea concomitentă a lamivudinei cu cladribina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
OPIOIDE		
Metadonă/Abacavir (40 până la 90 mg o dată pe zi, timp de 14 zile/600 mg în doză unică, apoi 600 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile)	Abacavir: ASC ↔ Cmax ↓35% Metadonă: Cl/F ↑22%	Nu este necesară ajustarea dozei de Abacavir/Lamivudină Terapia. Ajustarea dozei de metadonă este puțin probabilă la majoritatea pacienților; ocazional, poate fi necesară ajustarea dozei de metadonă.
Metadonă/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
RETINOIZI		
Retinoizi (de exemplu isotretinoin)/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Interacțiune posibilă având în vedere calea de eliminare comună, prin intermediul alcooldehidrogenazei.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Retinoizi (de exemplu isotretinoin)/Lamivudină Studii de interacțiune indisponibile între medicamente	Interacțiunea nu a fost studiată.	

ALTELE		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg în doză unică/600 mg în doză unică)	Abacavir: ASC ↑41% Etanol: ASC ↔ (Inhibarea alcooldehidrogenazei)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Etanol/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Sorbitol soluție (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudină	O singură doză de 300 mg de lamivudină soluție orală Lamivudină: ASC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Atunci când este posibil, evitați administrarea pe termen lung a Abacavir/Lamivudină Terapia împreună cu medicamente care conțin sorbitol sau alți polialcoolii cu acțiune osmotică sau alcoolii derivați din monozaharide (de exemplu xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Luați în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcării virale cu HIV-1 în cazurile în care administrarea concomitentă pe termen lung nu poate fi evitată.

Abrevieri: ↑ =Creștere; ↓=Scădere; ↔= nicio modificare semnificativă; ASC=aria de sub curba concentrației plasmatice față de timp; C_{max}=concentrația maximă observată; Cl/F=clearance-ul oral aparent

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca regulă generală, când se decide să se utilizeze medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la gravide și, prin urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a virusului HIV la nou-născut, trebuie să se țină cont de datele obținute din studiile la animale și de experiența clinică la gravide.

Studiile cu abacavir efectuate la animale au arătat efecte toxice asupra dezvoltării embrionului și fătului la șobolan, dar nu și la iepure. Studiile cu lamivudină efectuate la animale au arătat o creștere a numărului de decese embrionare precoce la iepure, dar nu și la șobolan (vezi pct. 5.3). Substanțele active din abacavir/lamivudină pot inhiba replicarea celulară a ADN-ului, iar abacavirul s-a dovedit a fi carcinogen pe modele animale (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută. La om, s-a demonstrat că are loc transferul placentar al abacavirului și lamivudinei.

Rezultatele obținute la femeile gravide tratate cu abacavir, cu mai mult de 800 de expuneri ale femeilor gravide în primul trimestru de sarcină și mai mult de 1000 de expuneri în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, nu au indicat un efect malformativ sau un efect fetal/neonatal. Rezultatele obținute la femeile gravide tratate cu lamivudină, cu mai mult de 1000 de expuneri ale femeilor gravide în primul trimestru de sarcină și mai mult de 1000 de expuneri în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, nu au indicat un efect malformativ sau un efect feto/neonatal. Nu sunt disponibile date privind utilizarea abacavir/lamivudină în sarcină, cu toate acestea, pe baza datelor, riscul malformativ la om este improbabil.

Pentru pacientele infectate concomitent cu virusul hepatitic care sunt tratate cu medicamente care conțin lamivudină precum Abacavir/Lamivudină Terapia, și care rămân gravide ulterior, trebuie avută în vedere posibilitatea recurenței hepatitei la întreruperea tratamentului cu lamivudină.

Disfuncția mitocondrială

S-a demonstrat *in vitro* și *in vivo*, că analogii nucleozidici și nucleotidici provoacă un grad variabil de leziuni mitocondriale. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la feți/nou-născuți cu HIV-negativ, expuși *in utero* și/sau în perioada postnatală la analogi nucleozidici (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Abacavirul și produșii săi de metabolism sunt excretați în laptele femelelor de șobolan. Abacavirul este de asemenea excretat în laptele matern.

Pe baza observațiilor la peste 200 perechi mamă/copil tratați pentru infecția cu HIV a fost demonstrat că concentrațiile serice de lamivudină la sugarii alăptați de mame tratate pentru infecția cu HIV sunt foarte mici (<4% din concentrația serică maternă) și scad progresiv până la niveluri nedetectabile când copiii alăptați ajung la vârsta de 24 săptămâni. Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării abacavirului și lamivudinei la copii cu vârsta mai mică de trei luni.

Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu-și alăpteze niciodată copiii la sân, pentru a se evita transmiterea virusului HIV.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat că nici abacavirul, nici lamivudina nu afectează fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Starea clinică a pacientului și profilul de siguranță pentru abacavir/lamivudină trebuie avute în vedere când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate după administrarea abacavir/lamivudină au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru abacavir și lamivudină, administrate ca medicamente separate.

Pentru multe dintre aceste reacții adverse nu este sigur dacă au sau nu legătură cu substanța activă, cu varietatea de medicamente folosite în tratamentul infecției cu HIV sau dacă reprezintă rezultatul evoluției unei boli subiacente.

Multe dintre reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos apar frecvent (greață, vărsături, diaree, febră, letargie, erupții cutanate) la pacienți cu hipersensibilitate la abacavir. De aceea, pacienții care prezintă oricare dintre aceste simptome trebuie evaluați cu atenție pentru identificarea unei eventuale reacții de hipersensibilitate (vezi pct.4.4). S-au raportat cazuri foarte rare de eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică în situații în care nu s-a putut exclude hipersensibilitatea la abacavir.

În astfel de cazuri, trebuie întreruptă definitiv administrarea medicamentelor care conțin abacavir.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse considerate cel puțin posibil legate de folosirea abacavirului sau lamivudinei sunt enumerate pe aparate, sisteme, organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (> 1/10), frecvente (> 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (> 1/1000 și < 1/100), rare (> 1/10000 și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000).

Clasificare MedDRA pe sisteme și organe	Abacavir	Lamivudină
Tulburări hematologice și limfatice		<i>Mai puțin frecvente:</i> Neutropenie și anemie (ambele ocazional severe),

		trombocitopenie <i>Foarte rare:</i> Aplazie eritocitară pură
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Frecvente:</i> hipersensibilitate	
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Frecvente:</i> anorexie <i>Foarte rare:</i> acidoză lactică	<i>Foarte rare:</i> acidoză lactică
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> cefalee	<i>Frecvente:</i> Cefalee, insomnie <i>Foarte rare:</i> S-au raportat cazuri de neuropatie periferică (sau parestezii)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		<i>Frecvente:</i> Tuse, simptome nazale
Tulburări gastro-intestinale	<i>Frecvente:</i> greață, vărsături, diaree <i>Rare:</i> s-a raportat pancreatită, dar legătura causală cu tratamentul cu abacavir nu este sigură	<i>Frecvente:</i> Greață, vărsături, crampe sau dureri abdominale, diaree <i>Rare:</i> Creșteri ale concentrației plasmatice de amilază. S-au raportat cazuri de pancreatită
Tulburări hepatobiliare		<i>Mai puțin frecvente:</i> Creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice (AST, ALT) <i>Rare:</i> hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> erupții cutanate tranzitorii (fără simptome sistemice) <i>Foarte rare:</i> eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică	<i>Frecvente:</i> Erupții cutanate tranzitorii, alopecie <i>Rare:</i> Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		<i>Frecvente:</i> Artralгии, tulburări musculare <i>Rare:</i> Rabdmioliză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente:</i> febră, letargie, fatigabilitate	<i>Frecvente:</i> fatigabilitate, stare generală de rău, febră

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate la abacavir

Semnele și simptomele acestor RHS sunt enumerate mai jos. Acestea au fost identificate fie în urma studiilor clinice, fie în timpul monitorizării după punerea pe piață. Cele raportate **la cel puțin 10%** dintre pacienții cu reacție de hipersensibilitate sunt scrise cu caractere îngroșate.

Aproximativ toți pacienții care dezvoltă reacții de hipersensibilitate vor prezenta febră și/sau erupții cutanate (de regulă, de tip maculopapular sau urticarian) ca parte a sindromului, deși au fost observate și reacții de hipersensibilitate fără erupții cutanate sau febră. Alte simptome cheie includ simptome gastro-intestinale, respiratorii sau constituționale cum sunt letargia și starea generală de rău.

Cutanat

Erupții cutanate tranzitorii (de regulă, de tip maculopapular sau urticarian)

Tract gastrointestinal

Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, ulcerații bucale

Tract respirator

Dispnee, tuse, durere în gât, sindrom de detresă respiratorie la adult, insuficiență respiratorie

<i>Diverse</i>	Febră, letargie, stare generală de rău , edem, limfadenopatie, hipotensiune arterială, conjunctivită, anafilaxie
<i>Neurologice/Psihiatrice</i>	Cefalee , parestezie
<i>Hematologice</i>	Limfopenie
<i>Ficat/pancreas</i>	Creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice , hepatită, insuficiență hepatică
<i>Musculo - scheletice</i>	Mialgie , rar mioliză, artralgie, concentrație crescută a creatinfosfokinazei
<i>Urologice</i>	Creșterea valorilor creatininei, insuficiență renală

Simptomele asociate acestor RHS se agravează în cazul continuării terapiei și pot pune viața în pericol, putând fi chiar letale.

Reluarea terapiei cu abacavir după o RHS determinată de abacavir, determină o revenire a simptomelor în termen de câteva ore. De regulă, această revenire a RHS este mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune arterială care pune viața în pericol și deces. Reacții similare s-au produs în mod frecvent după reînceperea administrării de abacavir la pacienții care au prezentat doar unul dintre simptomele cheie de hipersensibilitate (vezi mai sus) înainte de întreruperea abacavir, și în cazuri foarte rare au fost, de asemenea întâlnite la pacienții care au reînceput terapia fără simptome anterioare de RHS (adică, pacienți considerați anterior având toleranță la abacavir).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatice și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate, poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile asimptomatice sau oportuniste reziduale. Boli autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și poate să apară la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la CART. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele referitoare la siguranță care susțin administrarea în doză unică zilnică la copii și adolescenți provin din studiul clinic ARROW (COL105677), în care 669 subiecți copii infectați cu HIV-1 (având vârste cuprinse între 12 luni și ≤ 17 ani) au primit abacavir și lamivudină fie o dată pe zi, fie de două ori pe zi (vezi pct. 5.1). În cadrul acestei populații, la 104 pacienți copii infectați cu HIV-1, având greutatea de cel puțin 25 kg, s-a administrat abacavir și lamivudină sub forma combinației în doză fixă Abacavir/lamivudină Terapie administrată o dată pe zi. Nu au fost identificate probleme de siguranță suplimentare la subiecții copii și adolescenți la care s-a administrat doza o dată pe zi sau de ori pe zi, comparativ cu adulții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259
Fax: + 4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-au identificat semne sau simptome specifice în caz de supradozaj după doză unică de abacavir sau de lamivudină, cu excepția celor enumerate ca reacții adverse.

Dacă apare supradozajul, pacientul trebuie monitorizat pentru evidențierea semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și trebuie instituit tratamentul de susținere standard conform necesităților. Deoarece lamivudina este dializabilă, hemodializa continuă poate fi folosită în tratamentul supradozajului, însă acest lucru nu a fost studiat. Nu se cunoaște dacă abacavirul poate fi îndepărtat prin dializă peritoneală sau prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecției cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR02

Mecanism de acțiune:

Abacavirul și lamivudina sunt INRT și sunt inhibitori selectivi potenți ai replicării HIV-1 și ai HIV-2 (LAV2 și EHO). Atât abacavirul, cât și lamivudina, sunt metabolizați secvențial de către kinazele intracelulare în 5'-trifosfații (TP) corespondenți, care reprezintă formele active. Lamivudina – TP și carbovirul – TP (forma de trifosfat activ a abacavirului) reprezintă substraturi și inhibitori competitivi ai revers transcriptazei (RT) HIV. Cu toate acestea, acțiunea lor principală antivirală este realizată prin încorporarea formei monofosfat în lanțul de ADN viral, ducând la oprirea formării lanțului. Trifosfații de abacavir și lamivudină au afinitate semnificativ mai mică pentru ADN polimerazele celulelor gazdă.

Pentru medicamentele care conțin lamivudină sau alte antiretrovirale, nu au fost evidențiate efecte antagoniste *in vitro* (substanțe active testate: didanozină, nevirapină și zidovudină). Activitatea antivirală a abacavirului în culturile celulare nu a avut acțiune antagonistă atunci când a fost asociat cu inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT) didanozină, emtricitabină, stavudină, tenofovir sau zidovudină, non-inhibitorul nucleozidic de revers transcriptază (NINRT) nevirapină sau inhibitorul proteazei (IP) amprenavir.

Activitatea antivirală *in vitro*

S-a demonstrat că atât abacavirul cât și lamivudina inhibă replicarea tulpinilor de HIV obținute în laborator sau izolate clinic într-un număr de celule tip incluzând liniile celulare T transformate, monocite/macrofage derivate din linii și culturi primare de limfocite activate din sângele periferic și monocite/macrofage. Concentrația de medicament necesară pentru a împiedica replicarea virală cu 50% (CE₅₀) sau concentrație inhibitorie 50% (CI₅₀) a variat în funcție de tipul de virus și de tipul celulei gazdă.

Pentru abacavir, CE₅₀ medie contra tulpinilor de laborator de HIV-1IIIIB și HIV-1HXB2 a variat de la 1,4 la 5,8 μM. Valoarea mediană sau valorile medii ale CE₅₀ pentru lamivudină împotriva tulpinilor de laborator de HIV-1 a variat de la 0,007 la 2,3 μM. Valoarea medie a CE₅₀ împotriva tulpinilor de laborator de HIV-2 (LAV2 și EHO) a variat de la 1,57 la 7,5 μM pentru abacavir și de la 0,16 la 0,51 μM pentru lamivudină.

Valorile CE₅₀ de abacavir împotriva subtipurilor (A-G) ale grupului M de HIV-1 au variat de la 0,002 la 1,179 μM, împotriva Grupului O de la 0,022 la 1,21 μM, și împotriva izolatelor HIV-2 de la 0,024 la 0,49 μM. Pentru lamivudină, valorile CE₅₀ împotriva subtipurilor (A-G) de HIV-1 au variat de la

0,001 la 0,170 μM , împotriva Grupului O de la 0,030 la 0,160 μM și împotriva izolatelor HIV-2 de la 0,002 la 0,120 μM în celulele mononucleate din sângele periferic.

Probele inițiale de HIV-1, provenite de la subiecți netratați anterior cu niciun substituent de aminoacid asociat cu rezistență, au fost evaluate folosind fie cicluri multiple de testare Virco Antivirogram™ (n = 92 de la COL40263), fie un singur ciclu de testare Monogram Biosciences PhenoSense™ (n = 138 de la ESS30009). Acestea au determinat valori mediane ale CE_{50} de 0,912 μM (interval: 0,493–5,017 μM) și de 1,26 μM (interval: 0,72–1,91 μM), pentru abacavir și valori mediane ale CE_{50} de 0,429 μM (interval: 0,200–2,007 μM) și de 2,38 μM (1,37–3,68 μM) pentru lamivudină.

Analiza susceptibilității fenotipice a izolatelor clinice provenite de la pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, cu subtipuri non-B din grupul M de HIV-1 în cadrul a trei studii a raportat că toate virusurile au fost complet susceptibile atât la abacavir cât și la lamivudină; un studiu pe 104 izolate, care a inclus subtipurile A și A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) și formele circulante recombinante (CRFs) AD (n = 9), CD (n = 1) și un complex recombinant de inter-subtip cpx (n = 1), un al doilea studiu pe 18 izolate, incluzând subtipul G (n = 14) și CRF_AG (n = 4) din Nigeria, și un al treilea studiu pe șase izolate (n = CRF_AG, n = 1 A și n = 1 nedeterminat) de la Abidjan (Coasta de Fildeș).

Izolatele HIV-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; și Subtipul C sau CRF_AC, n = 13) de la 37 pacienți netratați, din Africa și Asia, au fost susceptibile la abacavir (CI_{50} modificări < 2,5 ori), și lamivudină (CI_{50} modificări < 3,0 ori), cu excepția a două izolate CRF02_AG cu modificări de 2,9 și 3,4 ori pentru abacavir. Izolatele din Grupul O de la pacienți netratați anterior cu antivirale testate pentru activitatea lamivudinei au fost foarte sensibile.

Combinăția de abacavir și lamivudină a prezentat activitate antivirală pe culturi celulare împotriva izolatelor din non-subtipul B și HIV-2, cu activitate antivirală echivalentă prezentată pentru izolatele din subtipul B.

Rezistență

Rezistența in vivo

Izolatele de HIV-1 rezistente la abacavir au fost selectate *in vitro* din tulpina de tip sălbatic HIV-1 (HXB2) și sunt asociate cu modificări genotipice specifice ale regiunii de codon RT (codoni M184V, K65R, L74V și Y115). Mai întâi a apărut selecția mutației M184V și a determinat creșterea de două ori a CI_{50} . Incubarea virală continuă la concentrații crescânde de medicament a determinat selecția mutantei duble RT 65R/184V și 74V/184V sau mutantei triple RT 74V/115Y/184V. Două mutații au determinat modificări de 7 până la 8 ori ale sensibilității la abacavir iar pentru a determina o modificare de mai mult de 8 ori a sensibilității au fost necesare combinații de trei mutații. Incubarea virală cu o rezistentă la zidovudină izolată clinic, RTMC, a avut de asemenea afinitate pentru mutația 184V.

Rezistența HIV-1 la lamivudină implică apariția unei înlocuiri de aminoacizi din regiunea M184I sau, mai frecvent, din regiunea M184V, în apropiere de situsul activ al RT virale. Incubarea HIV-1 (HXB2) în prezența concentrațiilor crescătoare 3TC determină virusuri rezistente la concentrații mari de lamivudină (> 100 până la > 500 ori) și o selecție rapidă a mutației M184I RT sau mutației V. CI_{50} pentru tipul sălbatic de HXB2 este 0,24 până la 0,6 μM , în timp ce CI_{50} pentru HXB2 conținând M184V este de > 100 până la 500 μM .

Activitatea antivirală în conformitate cu rezistența genotipică/fenotipică

Rezistența in vivo (Pacienți care nu au urmat tratament anterior)

Variantele M184V sau M184I apar la pacienți infectați cu HIV-1 tratați cu regimuri antiretrovirale care conțin lamivudină.

Izolatele de la majoritatea pacienților care au prezentat eșec virusologic cu un regim conținând abacavir în studiile clinice pivot au demonstrat fie modificări nelegate de INRT față de momentul inițial (45%), fie numai selecția mutațiilor M184V sau a M184I (45%).

Frecvența globală de selectare a M184V sau a M184I a fost mare (54%), dar mai puțin frecventă a fost selecția L74V (5%), K65R (1%) și a Y115F (1%) (vezi tabelul de mai jos).

Includerea zidovudinei în regimul de tratament a demonstrat reducerea frecvenței de selectare a L74V și a K65R în prezența abacavir (cu zidovudină: 0/40, fără zidovudină: 15/192, 8%).

Tratament	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + lamivudină + INRT	Abacavir + lamivudină + IP (sau IP/ritonavir)	Total
Număr de subiecți	282	1094	909	2285
Număr de eșecuri virusologice	43	90	158	306
Număr de genotipuri în - tratament	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%)
MAT ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1 Combivir este o combinație în doză fixă de lamivudină și zidovudină

2. Include trei eșecuri non-virusologice și patru eșecuri virusologice neconfirmate

3. Numărul de subiecți cu ≥ 1 mutații ale analogului de timidină (MAT)

MAT pot fi selectate când analogii de timidină sunt asociați cu abacavir. Într-o meta-analiză a șase studii clinice, MAT nu s-au selectat în cazul regimurilor care conțineau abacavir fără zidovudină (0/127), dar s-au selectat în cazul regimurilor conținând abacavir și analogul timidinei, zidovudina (22/86, 26%).

Rezistența in vivo (Pacienții care au urmat tratament anterior)

Variantele M184V sau M184I apar la pacienți infectați cu HIV-1 tratați cu regimuri antiretrovirale care conțin lamivudină și conferă un grad foarte ridicat de rezistență la lamivudină. Datele *in vitro* tind să sugereze că o continuare a tratamentului cu lamivudină în terapia antiretrovirală, în ciuda apariției mutației M184V, ar putea determina o activitate antiretrovirală reziduală (probabil datorată condiției virale compromise). Semnificația clinică a acestor observații nu este stabilită. Într-adevăr, datele clinice disponibile sunt foarte limitate și împiedică orice concluzie relevantă în acest domeniu. În orice caz, este de preferat inițierea unui tratament cu un INRT la care virusul este sensibil în locul continuării tratamentului cu lamivudină. De aceea, menținerea terapiei de întreținere cu lamivudină în ciuda apariției mutației M184V trebuie luată în considerare numai în cazul în care niciun alt INRT nu este disponibil.

A fost demonstrată o reducere clinic semnificativă a sensibilității la abacavir în izolatele clinice ale pacienților cu replicare virală necontrolată, care au fost tratați anterior cu, și care sunt rezistenți la alți inhibitori nucleozidici. Într-o meta-analiză a cinci studii clinice în care ABC a fost adăugat pentru intensificarea tratamentului, din 166 de subiecți, 123 (74%) au avut M184V/I, 50 (30%) au avut T215Y/F, 45 (27%) au avut M41L, 30 (18%) au avut K70R și 25 (15%) au avut D67N. K65R a fost absentă, iar L74V și Y115F au fost mai puțin frecvente ($\leq 3\%$). Modelul regresiei logistice a valorii predictive pentru genotip (ajustat pentru valorile inițiale ale HIV-1ARN [vARN] plasmatic, numărul de celule CD4+, numărul și durata terapierilor antiretrovirale anterioare), a arătat că prezența a 3 sau mai multe mutații asociate rezistenței la INRT a fost asociată cu un răspuns redus în săptămâna 4 ($p=0,015$) sau a 4 sau mai multe mutații în medie în săptămâna 24 ($p\leq 0,012$). Suplimentar, complexul

inserat în poziția 69 sau mutația Q151M, care de obicei se găsește în asociere cu mutațiile A62V, V75I, F77L și F116Y, determină o creștere a rezistenței la abacavir.

Mutația revers transcriptazei la momentul inițial	Săptămâna 4 (n = 166)		
	n	Valoarea mediană a modificării ARNv (log ₁₀ c/ml)	Procentul pacienților cu <400 copii/ml ARNv
Niciuna	15	-0.96	40%
Numai M184V	75	-0.74	64%
O singură mutație asociată cu INRT	82	-0.72	65%
Oricare două mutații asociate cu INRT	22	-0.82	32%
Oricare trei mutații asociate cu INRT	19	-0.30	5%
Patru sau mai multe mutații asociate cu INRT	28	-0.07	11%

Rezistența fenotipică și rezistența încrucișată

Rezistența fenotipică la abacavir necesită prezența mutației M184V cu cel puțin o altă mutație selectivă la abacavir sau mutația M184V cu MAT multiple. Rezistența fenotipică încrucișată cu alți INRT asociată doar cu mutația M184V sau M184I este limitată. Zidovudina, didanozina, stavudina și tenofovirul își mențin proprietățile lor antiretrovirale împotriva acestor variante ale HIV-1. Prezența M184V cu K65R determină rezistență încrucișată între abacavir, tenofovir, didanozină și lamivudină, iar M184V cu L74V determină rezistență încrucișată între abacavir, didanozină și lamivudină. Prezența M184V cu Y115F determină rezistență încrucișată între abacavir și lamivudină. Algoritmii de interpretare a rezistenței genotipice la medicament disponibili în prezent și testele de detecție și monitorizare a susceptibilității existente pe piață au stabilit limitele clinice pentru activitatea redusă pentru abacavir și lamivudină considerate ca entități medicamentoase distincte cu ajutorul cărora se poate determina susceptibilitatea, susceptibilitatea parțială sau rezistența fenotipică fie prin măsurarea directă a susceptibilității, fie prin calcularea rezistenței fenotipice la genotipul viral HIV-1. Abacavirul și lamivudina pot fi utilizate adecvat luând în considerare algoritmii de rezistență recomandați în prezent.

Este puțin probabilă apariția rezistenței încrucișate între abacavir sau lamivudină și alte clase de antiretrovirale de exemplu IP sau INNRT.

Experiență clinică

Experiența clinică utilizând combinația abacavir și lamivudină cu administrare o dată pe zi se bazează în principal pe rezultatele obținute din patru studii clinice care au inclus subiecți netratați anterior, CNA30021, EPZ104057 (studiul HEAT), ACTG5202, și CNA109586 (studiul ASSERT) și din două studii clinice la subiecți tratați anterior, CAL30001 și ESS30008.

Pacienți netratați anterior

Folosirea combinației de abacavir și lamivudină, cu administrare o dată pe zi, este susținută de rezultatele unui studiu controlat, dublu - orb, multicentric, cu durata de 48 săptămâni (CNA30021) efectuat la 770 pacienți infectați cu HIV și netratați anterior. Aceștia au fost în principal pacienți infectați cu HIV, asimptomatici (CDC stadiul A). Pacienții au fost randomizați să utilizeze fie abacavir (ABC) 600 mg o dată pe zi sau 300 mg de două ori pe zi, în asociere cu lamivudină 300 mg o dată pe zi și efavirenz 600 mg o dată pe zi. Rezultatele sunt prezentate succint pe subgrupuri în tabelul de mai jos:

Criteriul final de evaluare a eficacității la săptămâna 48 în studiul CNA30021 cu categoriile inițiale ARN HIV-1 și CD4 (Populație în intenție de tratament - TSPRV, subiecți netratați anterior cu antiretrovirale).

	ABC QD +3TC+EFV (n=384)	ABC BID +3TC+EFV (n=386)
Populație în intenție de tratament - TSPRV	Procentul cu ARN HIV-1 <50 copii/ml	
Toți subiecții	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Categorie ARN la momentul inițial <100000 copii/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Categorie ARN la momentul inițial ≥100000 copii/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Categorie CD4 la momentul inițial <50	3/6 (50%)	4/6 (67%)
Categorie CD4 la momentul inițial 50-100	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Categorie CD4 la momentul inițial 101-200	57/85 (67%)	43/67 (64%)
Categorie CD4 la momentul inițial 201-350	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Categorie CD4 la momentul inițial >350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
Reducerea ARN HIV > log 1 sau <50 copii/ml Toți pacienții	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Pentru ambele scheme terapeutice s-au obținut succese clinice similare (estimarea diferenței între tratamente: -1,7; Î 95% -8,4; 4,9). Pe baza acestor rezultate se poate concluziona, cu un interval de încredere de 95%, că diferența reală nu este mai mare de 8,4% în favoarea regimului terapeutic cu administrare de două ori pe zi. Această eventuală diferență este suficient de mică pentru a se putea concluziona că, per total, administrarea o dată pe zi a abacavirului nu este inferioară ca eficacitate administrării de două ori pe zi.

Incidența eșecului terapeutic din punct de vedere virusologic (încărcare virală > 50 copii/ml), a fost mică și, per total, similară pentru ambele loturi de tratament, cu administrare o dată sau de două ori pe zi (10% și respectiv 8%). În lotul de mici dimensiuni pentru analiza genotipică, s-a observat o tendință de creștere a ratei mutațiilor asociate tratamentului cu INRT în schema terapeutică cu abacavir cu administrare o dată pe zi, comparativ cu administrarea de două ori pe zi. Nu s-au putut stabili concluzii definitive, deoarece datele obținute din acest studiu sunt limitate.

În unele studii comparative cu abacavir/lamivudină, există date contradictorii, *adică în studiile HEAT, ACTG5202 și ASSERT*:

Studiul EPZ104057 (studiul HEAT) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, placebo, de 96 săptămâni, multicentric, al cărui obiectiv principal a fost evaluarea eficacității relative a abacavir/lamivudină (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) și tenofovir/emtricitabină (TDF/FTC 300 mg/200 mg), fiecare administrat o dată pe zi, în asociere cu lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) la adulți infectați cu HIV, netratați anterior. Analiza eficacității primare a fost efectuată la 48 săptămâni, cu continuarea studiului până în săptămâna 96 și a demonstrat non-inferioritatea. Rezultatele sunt rezumate mai jos:

**Răspunsul virusologic bazat pe concentrația plasmatică de ARN HIV-1 < 50 copii/ml
Populație în intenție de tratament - populație expusă M=F schimbare inclusă**

Răspuns virusologic	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96
Răspuns global (stratificat în funcție de ARN HIV-1 inițial)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Răspuns față de ARN HIV-1 inițial <100000 copii/ml	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Răspuns față de ARN HIV-1 inițial ≥100000 copii/ml	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Pentru ambele scheme terapeutice a fost observat un răspuns virusologic similar (estimarea diferenței între tratamente în săptămâna 48: 0,39%; Î 95%: -6,63; 7,40).

Studiul ACTG 5202 a fost un studiu multicentric, comparativ, randomizat, dublu-orb pentru abacavir/lamivudină sau emtricitabină/tenofovir în asociere cu un studiu deschis pentru efavirenz sau atazanavir/ritonavir, administrate la pacienți infectați HIV-1 netratați anterior. Pacienții au fost separați la evaluare pe baza valorilor plasmatică ale ARN HIV-1 <100000 și ≥ 100000 copii/ml.

O analiză interimară a studiului ACTG 5202 a evidențiat că abacavir/lamivudină a fost asociată cu un risc statistic semnificativ mai mare de eșec virusologic, comparativ cu emtricitabină/tenofovir (definite prin încărcătură virală >1000 copii/ml la sau după 16 săptămâni și înainte de 24 săptămâni sau valoarea plasmatică a ARN HIV >200 copii/ml la sau după 24 săptămâni) la subiecții cu o încărcătură virală evaluată la ≥ 100000 copii/ml (estimarea riscului relativ: 2,33; Î 95%: 1,46; 3,72 p=0,0003). Din cauza diferențelor de eficacitate observate, comisia de monitorizare a siguranței (Data Safety Monitoring Board - DSMB) recomandă luarea în considerare a schimbării abordării terapeutice pentru toți subiecții cu încărcătură virală mare. Subiecții cu o valoare mică a încărcăturii virale, au rămas incluși în studiu orb.

Analiza datelor obținute de la subiecți cu valoare mică a încărcăturii virale nu a evidențiat nicio diferență demonstrabilă între coloanele de nucleozide în procentul de pacienți fără eșec virusologic la 96 săptămâni. Rezultatele sunt prezentate mai jos:
- 88,3% cu ABC/3TC comparativ cu 90,3% cu TDF/FTC când este administrat cu atazanavir/ritonavir ca al treilea medicament, diferența de tratament -2,0% (Î 95% -7,5%, 3,4%),
-87,4% cu ABC/3TC comparativ cu 89,2% cu TDF/FTC când este administrat cu efavirenz ca al treilea medicament, diferența de tratament -1,8% (Î 95% - 7,5%, 3,9%).

CNA109586 (studiul ASSERT), un studiu multicentric, deschis, randomizat cu abacavir/lamivudină (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) și tenofovir/emtricitabină (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), fiecare administrat o dată pe zi cu efavirenz (EFV, 600 mg) la pacienții adulți infectați cu HIV-1, care nu au HLA-B *5701, netratați anterior cu antiretrovirale. Rezultatele virusologice sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Răspunsul virusologic la 48 săptămâni – Populație în intenție de tratament -populație expusă < 50 copii/ml TSPRV

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
Răspuns global	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Răspuns față de ARN HIV-1 inițial <100000 copii/ml	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Răspuns față de ARN HIV-1 inițial	53/97 (55%)	75/110 (68%)

≥ 100000 copii/ml		
------------------------	--	--

La 48 săptămâni a fost observată o rată mai mică a răspunsului virusologic pentru ABC/3TC comparativ cu TDF/FTC (estimarea diferenței între tratamente: 11,6%, ÎI 95%: 2,2; 21,1).

Pacienți tratați anterior

Datele din două studii, CAL30001 și ESS30008 au demonstrat că abacavir/lamivudină administrat o dată pe zi are activitate virusologică similară cu abacavir 300 mg administrat de două ori pe zi în asociere cu lamivudină 300 mg administrată o dată pe zi sau lamivudină 150 mg administrată de două ori pe zi la pacienți tratați anterior.

În studiul CAL 30001, 182 pacienți tratați anterior și la care s-a înregistrat eșec terapeutic din punct de vedere virusologic, au fost randomizați pentru a utiliza fie abacavir/lamivudină o dată pe zi, fie abacavir 300 mg de două ori pe zi plus lamivudină 300 mg o dată pe zi, la ambele regimuri asociindu-se tenofovir și un inhibitor de protează sau un INNRT timp de 48 săptămâni. Au fost observate reduceri similare ale ARN HIV-1, măsurate ca valoarea medie a ariei de sub curbă minus valoarea inițială, indicând că grupul cu abacavir/lamivudină nu a fost inferior grupului de tratament cu abacavir asociat cu lamivudină administrate de două ori pe zi (ASCMMVI, $-1,65 \log_{10}$ copii/ml față de $-1,83 \log_{10}$ copii/ml respectiv, ÎI 95% $-0,13; 0,38$). De asemenea, procentul de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml (50% față de 47%) și < 400 copii/ml (54% față de 57%) la săptămâna 48 a fost similar în cele două loturi (populația în intenție de tratament). Cu toate acestea, având în vedere faptul că în acest studiu au fost incluși doar pacienți cu experiență terapeutică moderată, cu diferențe între încărcătura virală inițială între loturi, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență.

În studiul ESS30008, 260 pacienți cu supresie virusologică tratați cu terapie de primă linie conținând abacavir 300 mg plus lamivudină 150 mg, ambele cu administrare de două ori pe zi și un IP sau INNRT, au fost randomizați să continue acest regim terapeutic sau să îl schimbe cu abacavir/lamivudină plus un IP sau INNRT timp de 48 săptămâni. Rezultatele la săptămâna 48 au indicat faptul că lotul cu abacavir/lamivudină a avut rezultate virusologice similare (non – inferioritate) cu lotul cu abacavir plus lamivudină, pe baza procentului de subiecți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml (90% și, respectiv 85%, ÎI 95% $-2,7; 13,5$).

Deținătorul autorizației de punere pe piață nu a stabilit un scor de sensibilitate genotipică (SSG) pentru combinația abacavir/lamivudină. Procentul pacienților tratați anterior incluși în studiul CAL30001, cu ARN HIV < 50 copii/ml la săptămâna 48, cu scor de sensibilitate genotipică în tratamentul de fond optimizat (TFO) este prezentată în tabelul de mai jos. De asemenea, a fost evaluat impactul numărului de mutații majore definite IAS-USA la abacavir sau lamivudină și a numărului de mutații asociate ca răspuns la rezistența multiplă la INRT, raportat la numărul de mutații inițiale. SSG a fost obținut din rapoartele Monogram ale virusului susceptibil cărui a i s-au atribuit valorile '1-4' în funcție de numărul de medicamente incluse în regimul terapeutic și din cele ale virusului cu sensibilitate redusă cărui a i s-a atribuit valoarea '0'. Scorurile de sensibilitate genotipică nu au fost obținute inițial pentru toți pacienții. Același număr de pacienți atât din brațul cu o singură administrare zilnică cât și din brațul cu administrare de două ori pe zi, al studiului CAL30001 cu abacavir, au avut scoruri SSG < 2 sau ≥ 2 cu inhibare virusologică la < 50 copii/ml la săptămâna 48.

Procentul de pacienți din studiul CAL30001 cu < 50 copii/ml la săptămâna 48, cu scor de sensibilitate genotipică în tratamentul de fond optimizat și număr de mutații inițiale

		ABC/3TC FDC QD (n=94) Număr de mutații inițiale ¹			ABC BID +3TC QD (n=88)
Scor de sensibilitate genotipică în tratamentul de fond optimizat	Toate	0-1	2-5	6+	Toate

≤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%)
Necunoscute	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Toate	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹ Mutații majore definite IAS-USA la Abacavir sau Lamivudină și mutații asociate rezistenței multiple la INRT

Pentru studiile CNA109586 (ASSERT) și CNA30021, efectuate la pacienți netratați anterior, datele genotipice au fost obținute doar pentru o parte din pacienți la screening sau la momentul inițial, precum și pentru pacienții care au întrunit criteriile de eșec virusologic. Datele parțiale, disponibile pentru o parte din pacienții înrolați în studiul CNA30021 sunt prezentate în tabelul de mai jos, dar interpretarea lor trebuie făcută cu prudență. Scorurile de sensibilitate la medicament au fost atribuite pentru fiecare pacient în funcție de genotipul viral al acestuia, pe baza algoritmului de rezistență genotipică la medicament ANRS 2009 HIV-1. Fiecărui medicament susceptibil din regimul terapeutic i s-a atribuit un scor de 1 iar medicamentelor care s-au dovedit a fi rezistente prin algoritmul ANRS, li s-a atribuit valoarea '0'.

Procentul de pacienți din studiul CNA30021 cu <50 copii/ml la săptămâna 48, cu scor de sensibilitate genotipică în tratamentul de fond optimizat și număr de mutații inițiale

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384)				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
	Număr de mutații inițiale ¹				
Scor de sensibilitate genotipică în tratamentul de fond optimizat	Toate	0-1	2-5	6+	Toate
≤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%)
Toate	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

¹ Mutații majore definite IAS-USA (Dec 2009) la abacavir sau lamivudină

Copii și adolescenți

A fost realizată o comparație a dozelor care a inclus administrarea abacavir și lamivudină o dată pe zi versus de două ori pe zi, în cadrul unui studiu controlat, randomizat, multicentric, efectuat la copii și adolescenți infectați cu HIV. În studiul clinic ARROW (COL105677) au fost înrolați 1206 pacienți copii și adolescenți, cu vârste cuprinse între 3 luni și 17 ani, cărora le-au fost administrate dozele în funcție de greutate, conform recomandărilor din ghidurile de tratament ale Organizației Mondiale a Sănătății (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children*, 2006). După 36 de săptămâni de administrare a abacavir și lamivudină de două ori pe zi, 669 pacienți eligibili au fost randomizați fie să continue administrarea de două ori pe zi, fie să modifice modul de administrare a abacavir și lamivudină la o doză unică zilnică, timp de cel puțin 96 de săptămâni. În cadrul acestei populații, la 104 pacienți având greutatea de cel puțin 25 kg, s-a administrat în doză unică zilnică 600 mg abacavir și 300 mg lamivudină sub formă de combinație abacavir/lamivudină, cu o durată medie de expunere de 596 zile.

Dintre cei 669 subiecți randomizați în acest studiu (cu vârste cuprinse între 12 luni și ≤ 17 ani), grupul la care s-a administrat abacavir/lamivudină în doză unică zilnică s-a demonstrat a fi non-inferior față de grupul cu administrare de două ori pe zi, conform limitei de non-inferioritate pre-stabilite de -12%, pentru obiectivul principal de <80 c/ml la săptămâna 48, precum și la săptămâna 96 (obiectivul secundar) și toate celelalte limite-prag testate (<200 c/ml, <400 c/ml, <1000 c/ml), toate situându-se în

această limită de non-inferioritate. Analiza subgrupurilor în scopul testării heterogenității pentru administrarea o dată pe zi versus de două ori pe zi a demonstrat că sexul, vârsta sau încărcătura virală la randomizare nu au avut influență semnificativă. Concluziile au susținut non-inferioritatea indiferent de metoda de analiză.

În grupul celor 104 pacienți la care s-a administrat abacavir/lamivudină, incluzând pacienții cu greutate cuprinsă între 40 kg și 25 kg, supresia virală a fost similară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatele cu combinație în doză fixă (CDF) de abacavir/lamivudină s-au dovedit a fi bioechivalente cu lamivudina și abacavirul administrate separat. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu de bioechivalență încrucișat, cu doză unică, la 3 loturi: CDF (à jeun) comparativ cu comprimate de abacavir 2 x 300 mg plus comprimate de lamivudină 2 x 150 mg (à jeun) și cu CDF administrată concomitent cu o masă bogată în lipide, la voluntari sănătoși (n = 30). În cazul administrării à jeun nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește absorbția, măsurată cu ajutorul ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și al concentrației maxime de vârf (C_{max}) pentru fiecare component în parte. De asemenea, nu s-au observat diferențe semnificative legate de ingestia de alimente în ceea ce privește administrarea CDF à jeun comparativ cu administrarea concomitent cu alimente. Aceste rezultate indică faptul că CDF pot fi administrate cu sau fără alimente. Proprietățile farmacocinetice ale lamivudinei și abacavirului sunt descrise mai jos.

Absorbție

Abacavirul și lamivudina se absorb bine și rapid de la nivelul tractului gastro-intestinal după administrare orală. La adulți, biodisponibilitatea absolută a abacavirului și lamivudinei după administrare orală este de aproximativ 83% și respectiv 80-85%. Durata medie până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (t_{max}) este de aproximativ 1,5 ore pentru abacavir și respectiv 1,0 ore pentru lamivudină. După administrarea unei doze unice de 600 mg abacavir, C_{max} medie (CV) este de 4,26 μg/ml (28%) și ASC_∞ medie (CV) este de 11,95 μg.h/ml (21%). După administrarea orală de doze repetate de 300 mg lamivudină, timp de șapte zile, C_{max} medie (CV) în faza de platou este de 2,04 μg/ml (26%), iar ASC₂₄ medie (CV) este de 8,87 μg.h/ml (21%).

Distribuție

Studii cu abacavir și lamivudină administrate intravenos au arătat că volumul aparent mediu de distribuție este de 0,8 și respectiv 1,3 l/kg. Studiile privind legarea de proteinele plasmatice *in vitro* indică faptul că legarea abacavirului de proteinele plasmatice umane, la concentrații terapeutice, este mică spre moderată (~49%). Lamivudina are o farmacocinetică liniară la dozele terapeutice și, *in vitro*, prezintă o legare redusă de proteinele plasmatice (<36%). Aceste date sugerează că interacțiunile cu alte medicamente, prin deplasarea de pe proteinele plasmatice, sunt puțin probabile.

Datele sugerează că abacavirul și lamivudina traversează bariera hematoencefalică și pătrund în lichidul cefalorahidian (LCR). Studiile cu abacavir au evidențiat un raport al ASC de la nivelul LCR față de cel plasmatic între 30% și 44%. Valorile înregistrate ale concentrației maxime sunt de 9 ori mai mari decât CI₅₀ a abacavirului, de 0,08 μg/ml sau 0,26 μM, la administrarea de doze de 600 mg abacavir de două ori pe zi. Raportul mediu al concentrațiilor de lamivudină la nivelul LCR față de concentrațiile plasmatice la 2-4 ore de la administrarea orală, a fost de aproximativ 12%. Nu se cunoaște în ce măsură lamivudina pătrunde la nivelul SNC și nici legătura între gradul de pătrundere și eficacitatea clinică.

Metabolizare

Abacavirul se metabolizează în principal pe cale hepatică, iar 2% din doza administrată se elimină pe cale renală sub formă neschimbată. La om, principala cale de metabolizare este reprezentată de alcool dehidrogenază și de glucuronidare, ducând la formarea de acid 5'-carboxilic și de 5'-glucuronid, care reprezintă aproximativ 66% din doza administrată. Acești metaboliți sunt excretați în urină.

Metabolizarea lamivudinei reprezintă o cale minoră de eliminare. Lamivudina se elimină în principal pe cale renală, sub forma de lamivudină netransformată. Probabilitatea interacțiunii metabolice a altor medicamente cu lamivudina este mică, având în vedere metabolizarea hepatică redusă a acesteia (5-10%).

Eliminare

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică al abacavirului este de aproximativ 1,5 ore. În urma administrării pe cale orală de doze repetate de abacavir, 300 mg de două ori pe zi, nu s-au observat acumulări semnificative de abacavir. Eliminarea abacavirului se face prin metabolizare hepatică și excreția ulterioară, în principal pe cale renală, a metabolizilor. Metaboliții urinari și abacavirul, eliminat ca atare pe cale renală, reprezintă aproximativ 83% din doza de abacavir administrată. Restul se elimină prin materiile fecale.

Timpul de înjumătățire pentru lamivudină este de 5 până la 7 ore. Clearance-ul sistemic mediu al lamivudinei este de aproximativ 0,32 l/oră și kg, în principal prin eliminare renală (> 70%) prin intermediul sistemului de transport organic cationic. Studii la pacienți cu afectare a funcției renale au evidențiat că eliminarea lamivudinei este influențată de disfuncția renală. Nu se recomandă utilizarea abacavir/lamivudină la pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/minut, deoarece nu pot fi făcute ajustările de doză necesare (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica intracelulară

Într-un studiu efectuat la 20 pacienți infectați cu HIV la care s-a administrat abacavir, 300 mg de două ori pe zi, și care au utilizat doar o doză de 300 mg înainte de perioada de recoltare de 24 ore, media geometrică a timpilor de înjumătățire intracelulară prin eliminare pentru carbovir-TP în faza de platou a fost de 20,6 ore, comparativ cu media geometrică a timpilor de înjumătățire plasmatică pentru abacavir de 2,6 ore în acest studiu. Într-un studiu încrucișat la 27 pacienți infectați cu HIV, expunerea intracelulară la carbovir-TP a fost mai mare în cazul administrării abacavir în doză unică de 600 mg pe zi ($ASC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ și $C_{min} + 18\%$) comparativ cu administrarea abacavir în două doze a câte 300 mg pe zi. La pacienții la care s-a administrat lamivudină 300 mg o dată pe zi, timpul de înjumătățire intracelulară prin eliminare pentru lamivudină-TP a crescut la 16-19 ore, comparativ cu timpul de înjumătățire plasmatică al lamivudinei de 5-7 ore. Într-un studiu încrucișat la 60 voluntari sănătoși, parametri farmacocinetici intracelulari ai lamivudinei-TP au fost similari ($ASC_{24,ss}$ și $C_{max24,ss}$) sau mai mici ($C_{min} - 24\%$) pentru lamivudina administrată în doză unică de 300 mg pe zi comparativ cu lamivudina administrată în două doze a câte 150 mg pe zi. Per total, aceste date susțin utilizarea lamivudinei în doză de 300 mg și a abacavirului în doză de 600 mg, o dată pe zi, în tratamentul pacienților infectați cu HIV. În plus, eficacitatea și siguranța acestei combinații administrate o dată pe zi au fost demonstrate într-un studiu clinic pivot (CNA30021- vezi „Experiență clinică”).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Datele de farmacocinetică au fost obținute pentru utilizarea separată de abacavir și lamivudină.

Abacavirul este metabolizat în principal la nivel hepatic. Farmacocinetica abacavirului a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) cărora li s-a administrat o doză unică de 600 mg; valoarea mediană (intervalul) a ASC a fost de 24,1 (între 10,4 și 54,8) ug.h/ml. Rezultatele au arătat că a existat o creștere medie (Î 90%) de 1,89 ori [1,32; 2,70] a ASC pentru abacavir și o creștere de 1,58 ori [1,22; 2,04] a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu se poate face o recomandare fermă pentru ajustarea dozei, având în vedere variabilitatea mare a expunerii la abacavir.

Datele obținute de la pacienți cu insuficiență hepatică medie și severă demonstrează că farmacocinetica lamivudinei nu este influențată semnificativ de disfuncția hepatică.

Pe baza datelor obținute pentru abacavir, nu se recomandă administrarea abacavir/lamivudină la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Insuficiență renală

S-au obținute date de farmacocinetică pentru abacavir și lamivudină, administrate separat. Abacavirul este metabolizat în principal pe cale hepatică și aproximativ 2% este eliminat nemodificat în urină. Farmacocinetica abacavirului la pacienți cu boală renală în stadiu terminal este similară cu cea de la

pacienții cu funcție renală normală. Studiile cu lamivudină au evidențiat concentrații plasmatice (ASC) crescute la pacienții cu disfuncție renală, prin scăderea clearance-ului. Nu se recomandă utilizarea abacavir/lamivudină la pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/minut, deoarece nu pot fi făcute ajustările de doză necesare.

Vârstnici

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Copii și adolescenți

Abacavir este absorbit rapid și eficient din formulările orale atunci când este administrat la copii. Studiile farmacocinetice efectuate la copii și adolescenți au demonstrat că administrarea în doză unică zilnică furnizează o ASC₂₄ echivalentă cu administrarea de două ori pe zi, atât pentru formulările orale sub formă de soluție, cât și pentru cele sub formă de comprimate.

Biodisponibilitatea absolută a lamivudinei (aproximativ 58 până la 66%) a fost scăzută și cu variabilitate mai mare la pacienții copii cu vârsta sub 12 ani. Totuși, studiile farmacocinetice efectuate la copii cu formulările sub formă de comprimate au demonstrat că administrarea în doză unică zilnică furnizează o ASC₂₄ echivalentă cu administrarea de două ori pe zi a aceiași doze zilnice totale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Cu excepția testului *in vivo* cu micronuclei la șobolan, care a fost negativ, nu sunt disponibile date privind efectele combinației abacavir și lamivudină la animale.

Mutagenitate și carcinogenitate

Nici abacavirul, nici lamivudina nu au avut efecte mutagene în testele bacteriene, dar similar altor analogi nucleozidici, aceștia inhibă replicarea ADN-ului celular în testele *in vitro* la mamifere, cum ar fi testul pe celulele din limfomul de șoarece. Rezultatele testului *in vivo* cu micronuclei la șobolan cu abacavir și lamivudină au fost negative.

În studiile *in vivo* nu s-a evidențiat activitate genotoxică pentru lamivudină în doze care determină concentrații plasmatice de până la 40-50 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice clinice. Abacavirul are un potențial scăzut de producere a leziunilor cromozomiale, atât *in vitro* cât și *in vivo*, la concentrații mari testate.

Nu s-a studiat potențialul carcinogen al combinației abacavir și lamivudină. În studiile de carcinogenitate pe termen lung, cu administrare orală, efectuate la șobolan și șoarece, lamivudina nu a demonstrat potențial carcinogen. Studiile de carcinogenitate cu abacavir, administrat pe cale orală la șoarece și șobolan, au evidențiat o creștere a incidenței tumorilor maligne și benigne. Tumorile maligne au interesat la ambele specii glandele prepuțului la masculi și glandele clitorisului la femele, iar la șobolan au interesat glanda tiroidă la masculi și ficatul, vezica urinară, nodulii limfatici și țesutul subcutanat la femele.

Majoritatea acestor tumori au apărut la cea mai mare doză de abacavir, cea de 330 mg/kg și zi la șoarece și de 600 mg/kg și zi la șobolan. A făcut excepție tumora glandelor prepuțului, care a apărut la o doză de 110 mg/kg la șoarece. Expunerea sistemică la nivelul care nu produce efecte la șoarece și șobolan, a fost de 3 și respectiv 7 ori mai mare decât expunerea sistemică la om, în timpul terapiei. Chiar dacă relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută la om, aceste date sugerează că riscul carcinogen la om este depășit de beneficiul clinic potențial.

Toxicitate după doze repetate

În studiile toxicologice, s-a evidențiat că abacavirul crește greutatea ficatului la șoarece și maimuță. Semnificația clinică nu este cunoscută. Studiile clinice nu au evidențiat că abacavirul este hepatotoxic. În plus, la om nu s-a observat autoinducerea metabolismului abacavirului sau inducerea metabolismului altor medicamente metabolizate hepatic.

După administrarea abacavirului timp de doi ani la șoarece și șobolan, s-a observat apariția degenerării miocardice ușoare. Expunerea sistemică a fost de 7 - 24 ori mai mare decât expunerea sistemică la om. Nu s-a stabilit semnificația clinică a acestei observații.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, s-a evidențiat că lamivudina și abacavirul traversează bariera fetoplacentară.

În studiile la animale, lamivudina nu a avut efecte teratogene, însă au existat indicii privind creșterea numărului de decese embrionare precoce la iepure, la nivele de expunere sistemică relativ scăzute comparativ cu expunerea umană. Nu s-a observat un efect similar la șobolan, chiar la nivele foarte mari de expunere sistemică.

Abacavirul a demonstrat toxicitate pe embrionul în dezvoltare și pe fetus la șobolan, dar nu și la iepure. Aceste rezultate au inclus greutate fetală scăzută, edem fetal și creștere a incidenței variațiilor/malformațiilor, deces precoce intrauterin și moarte fetală tardivă. Nu se pot trage concluzii privind potențialul teratogen al abacavirului pe baza acestor efecte toxice embrion-fetale.

Un studiu de fertilitate la șobolan a evidențiat că abacavirul și lamivudina nu au efecte asupra fertilității masculine sau feminine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Film

Opadry YS-1-13065-A conținând:
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 400
Polisorbat 80
Galben amurg FCF (E110)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

Flacon:

După prima deschidere a flaconului, utilizați în decurs de 100 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister

Blistere triplu (Triplex) din PVC-PE-PVdC/Al conținând 30 comprimate filmate.

Blister din PVC-PA/Al conținând 30 comprimate filmate.

Flacon PEĪD cu capac cu filet din polipropilenă sau cu închidere securizată pentru copii, care conține 30 sau 90 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia S.A.

TerapiaStr. Fabricii nr.124, Cluj-Napoca, 400632

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11655/2019/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2019